

2059

HET METEN VAN DE
ONTSTEKINGSAKTIVITEIT
IN HET KNIEGEWRICHT
MET BEHULP
VAN ^{99m}Tc -PERTECHNETAAT

A. M. TH. BOERBOOMS

HET METEN VAN DE ONTSTEKINGSAKTIVITEIT IN HET
KNIEGEWRIGHT MET BEHULP VAN ^{99m}Tc -PERTECHNETAAT

PROMOTOR:
DR. J. K. VAN DER KORST

HET METEN VAN DE
ONTSTEKINGSAKTIVITEIT IN
HET KNIEGEWRICHT MET BEHULP VAN
 ^{99m}Tc -PERTECHNETAAT

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van
doctor in de geneeskunde
aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen,
op gezag van de rector magnificus prof. mr. F. J. F. M. Duynstee
volgens besluit van het college van decanen
in het openbaar te verdedigen
op dinsdag 16 december 1975 des namiddags om 4 uur

door

AGNES MARIA THERESIA BOERBOOMS

geboren te Oostburg

1975

Drukkerij-Uitgeverij Brakkenstein
Nijmegen

Ter nagedachtenis aan mijn ouders

The properly controlled quantitative approach holds the only real hope for dealing with the oncoming flood of new drugs.

Beecher, 1959

Dit proefschrift werd bewerkt op de afdeling Reumatologie (hoofd dr. J. K. van der Korst) en het Ir. Reichertlaboratorium (drs. F. H. M. Corstens en mevr. drs. W. C. A. M. Buys) van de Universiteitskliniek voor Inwendige ziekten (hoofd prof. dr. C. L. H. Majoor) van het St. Radboudziekenhuis te Nijmegen.

De operatieve synovectomieën werden uitgevoerd door prof. dr. Th. J. G. van Rens en zijn staf van de afdeling Orthopaedie, terwijl de intra-articulaire behandelingen met ^{198}Au werden verricht in nauwe samenwerking met het Instituut voor Radiotherapie en Nucleaire Geneeskunde (hoofd prof. dr. I. Kazem). De bereiding van $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat vond plaats op het Instituut voor Radiotherapie en Nucleaire Geneeskunde.

Bij het voltooien van dit proefschrift is het mij een behoefte u allen oprecht te bedanken, die op enigerlei wijze tot de totstandkoming hiervan hebben bijgedragen. Bij het opzetten van dit onderzoek, verleende Dr. J. A. Flendrig zijn zeer gewaardeerde medewerking. De medewerksters van het Isotopenlaboratorium van de Kliniek voor Inwendige Ziekten en met name mej. G. L. H. Essers, mevr. P. J. M. Louwerse-Aarden en mevr. G. W. Hubers-Nalis, hebben met grote nauwkeurigheid het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -onderzoek verricht. Mevr. drs. W. C. A. M. Buys leverde een wezenlijke bijdrage aan de uitvoering van het onderzoek en het bewerken van de resultaten. Medewerking werd verleend door de verpleegkundige staf van de interne polikliniek (hoofd zr. T. M. Hoogenbosch) en van de afdeling reumatologie (hoofd aanvankelijk zr. M. E. C. van Laarhoven, later zr. E. F. E. Schoepp).

De statistische bewerkingen werden verricht door drs. Ph. van Elteren, hoofd van de Mathematische Statistische Adviesafdeling. Mevr. drs. M. T. M. Nijhuis-Sindram van het Instituut voor Pathologische Anatomie (hoofd prof. dr. P. H. M. Schillings) verrichtte het histologische onderzoek van de synoviabiopsieën. Drs. J. de Jong van het Instituut voor Radiotherapie en Nucleaire Geneeskunde berekende de lek van de radioaktiviteit uit het kniegewricht. De figuren werden met grote zorg vervaardigd door de heer J. Konings van de afdeling Medische Illustratie (hoofd J. J. M. de Bekker). De heer J. J. M. Reijnen en zijn medewerkers maakten de tekeningen drukklaar en verzorgden de illustraties en de lay-out van het proefschrift. Mej. W. M. Straten, secretaresse van de afdeling reumatologie, maakte met veel accuratesse het manuscript persklaar. De medewerkers van de Medische Bibliotheek (Hoofd E. de Graaff) waren behulpzaam bij het verzamelen van de literatuur. Met de vertaling van de samenvatting in het Frans ondervond ik veel hulp van mevr. M. G. van den Berg-van Beukering. Mevr. drs. A. J. M. Penders en mej. M. A. J. Ouwendijk waren behulpzaam bij het corrigeren van de drukproeven.

INHOUD

HOOFDSTUK I :	pag.
INLEIDING	
1. Doelstelling van het onderzoek	11
2. Vasculaire aspecten van de synoviale ontstekingsreactie	12
HOOFDSTUK II :	
METHODEN TER BEPALING VAN DE ONTSTEKINGSAKTIVITEIT IN GEWRICHTEN	
1. Inleiding	15
2. Enkelvoudige directe parameters	15
3. Enkelvoudige indirecte parameters	19
4. Samengestelde parameters	22
5. Samenvatting en beschouwing	26
HOOFDSTUK III :	
TOEPASSING VAN RADIOAKTIEVE NUCLIDEN BIJ HET GEWRICHTSONDERZOEK	
1. Inleiding	28
2. Articulaire klaringstechnieken	28
3. Intraveneuze toediening van radionucliden	34
4. Fysische aspecten van radioactief Technetium (^{99m}Tc) en biologisch gedrag van ^{99m}Tc -pertechnetaat	39
5. Stralenbelasting ten gevolge van ^{99m}Tc -pertechnetaat	41
6. Samenvatting en beschouwing	42
HOOFDSTUK IV :	
MEETMETHODE TER BEPALING VAN DE ONTSTEKINGSAKTIVITEIT IN HET KNIEGEWRICHT MET BEHULP VAN ^{99m}Tc -PERTECHNETAAT	

	pag.
1. Inleiding	45
2. Gebruikte apparatuur	45
3. Methode	46
4. Mogelijke oorzaken van invloeden op de waarnemingen bij de verschillende proefpersonen	48
5. De verandering van de telopbrengst gemeten boven de kniegewrichten na toediening van 200 μ Ci ^{99m}Tc -pertechnetaat in de loop van de tijd	49
6. De gebruikte statistische methoden	50
7. Beschouwing en samenvatting	51

HOOFDSTUK V :

HET ^{99m}Tc -PERTECHNETAAT-ONDERZOEK VAN KNEGEWRICHTEN BIJ GEZONDE PERSONEN, BIJ LIJDERS AAN GEWRICHTSKLACHTEN EN BIJ PATIENTEN MET KLINISCHE AANWIJZINGEN VOOR EEN ENKEL- OF DUBBELZIJDIGE ARTHRITIS

1. Inleiding	53
2. Waarnemingen	53
3. Resultaten van de ^{99m}Tc -opname bij normale proefpersonen	55
4. De ^{99m}Tc -opname van de kniegewrichten bij patiënten met klachten van de gewrichten of van de rug, in het verleden of ten tijde van het onderzoek, zonder klinisch aantoonbare afwijkingen van de kniegewrichten	63
5. Waarnemingen bij patiënten met een monoarticulaire en met een bilaterale arthritis	63
6. Vergelijking van de ^{99m}Tc -opname in de kniegewrichten met verschillende klinische parameters	73
7. Vergelijking van de meetwaarden van de kniegewrichten en de onderbenen	80
8. Radioactiviteitsmetingen in het bloed vergeleken met de metingen in het synoviaalvocht bij drie patiënten	80
9. Beschouwing en conclusies	82

HOOFDSTUK VI :

VERGELIJKING VAN DE ^{99m}Tc -OPNAME, HET
HISTOLOGISCHE ONDERZOEK VAN DE SYNOVIA
EN VERSCHILLENDE KLINISCHE PARAMETERS
BIJ PATIËNTEN MET KNEIEKLACHTEN

1. Inleiding	86
2. Vergelijking van de ^{99m}Tc -opname met enkele klinische parameters en het histologische onderzoek bij elf patiënten met klinische dubieuze gonarthritis	87
3. Vergelijking van de ^{99m}Tc -opname met de ernst, uitgedrukt in klassen, van enkele klinische parameters en het histologisch onderzoek bij vier patiënten met duidelijke gonarthritis	99
4. Samenvatting en beschouwing	102

HOOFDSTUK VII :

HET EFFEKT VAN LOKALE BEHANDELINGEN
BIJ ONTSTEKINGEN IN DE KNIEGEWRICHTEN,
BESTUDEERD DOOR MIDDEL VAN HET
 ^{99m}Tc -PERTECHNETAAT-ONDERZOEK

1. Inleiding	105
2. De methode van de bestralings-synovectomie en de toepassing	108
3. Resultaten van de bestralings-synovectomie	110
4. Vervolgonderzoek van patiënten met gonarthritiden bij wie een operatieve synovectomie werd verricht	115
5. Samenvatting en beschouwing	119

HOOFDSTUK VIII :

SAMENVATTING EN CONCLUSIES	122
SUMMARY AND CONCLUSIONS	126
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	131
LITERATUURLIJST	136

**LIJST VAN VERKLARINGEN VAN TERMEN,
AFKORTINGEN EN SYMBOLEN**

Plateauwaarde	het gemiddelde van de drie hoogste waarnemingen in de 30 minuten na de intraveneuze toediening van $\pm 200 \mu\text{Ci } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat
cpm/ $\mu\text{Ci } ^{99\text{m}}\text{Tc}$	counts per minuut per μCi radioactief Technetium-pertechnetaat
^{133}Xe	radioactief Xenon
I.H.S.A.	Iodine Human Serum Albumin
R.A.	Reumatoide Arthritis
J.R.A.	Juveniele Reumatoide Arthritis
Re	rechter knie
Li	linker knie
gem.	gemiddelde
S.D.	standaarddeviatie
n	aantal waarnemingen of proefpersonen

INLEIDING

1. Doelstelling van het onderzoek

Meestal kunnen gewrichtsontstekingen gemakkelijk met behulp van eenvoudig uitvoerbare klinische methoden worden vastgesteld. Om een ontsteking in een gewricht aan te tonen zijn vooral de kenmerken warmte, zwelling en pijn bruikbaar. De laatstgenoemde betreft zowel de spontane klacht van de patiënt als de pijn, die wordt aangegeven bij passief bewegen van het gewricht en de drukpijn ter hoogte van de gewrichtspleet. De diagnostische methoden zou men ook bij voorkeur willen gebruiken om de ernst van de ontstekingsactiviteit vast te leggen. Hiervoor komen uiteraard alleen kwantitatieve methoden in aanmerking. Het klassificeren naar ernst van de ontstekingsactiviteit, met behulp van de parameters, die tot nog toe ter beschikking staan, is een moeilijk probleem. Geringe verschillen in de ontstekingsactiviteit kunnen niet met genoemde en met andere gebruikte parameters worden vastgesteld. Er werd dan ook reeds lang behoefte gevoeld aan objectieve kwantitatieve meetmethoden om de ontstekingsactiviteit in de gewrichten te kunnen bepalen. De bruikbaarheid van een dergelijke meetmethode zou nog groter zijn, indien deze ook diagnostische betekenis zou hebben.

Aanleiding tot het onderhavige onderzoek vormden enkele publikaties, waarin met behulp van radio-isotopen, met name ^{133}Xe (Onge c.s. 1968, Dick c.s. 1970) en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat (Dick c.s. 1970, McCarty c.s. 1970) getracht werd de ontstekingsactiviteit in de gewrichten te kwantificeren. Bij de meetmethode met ^{133}Xe , dat intra-articulair wordt toegediend, kan de klaringssnelheid hiervan uit het gewricht, als maat voor de ontstekingsactiviteit worden gehanteerd. De intra-articulaire injectie vormt een nadeel van deze methode; bloedingen in het gewricht kunnen hierbij optreden, vooral omdat de talrijke capillairen in de synovia aan de oppervlakte zijn gelegen (Davies 1946). Het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat wordt daarentegen intraveneus toegediend, waarna de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ opname in het gewricht een maat van de ontstekingsactiviteit zou zijn. Vooral in verband met de eenvoudige manier van toediening, ging onze voorkeur uit naar het onderzoek met $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat.

In deze studie wordt op de eerste plaats een onderzoek naar de bruikbaarheid van het ^{99m}Tc -pertechnetaat perfusie als parameter voor de ontstekingsactiviteit in het kniegewricht ingesteld. Tevens wordt getracht storende invloeden op de meetmethoden te onderkennen en zo mogelijk te elimineren. Hiervoor worden verschillende groepen personen onderzocht o.a. een groep normale personen, een groep patiënten met dubbelzijdige en een groep met enkelzijdige arthritiden. Een gewricht werd in dit verband als ontstoken beschouwd, indien hieraan warmte of zwelling fysisch-diagnostisch aantoonbaar was. Deze twee kenmerken om een gewrichtsontsteking aan te tonen werden gekozen, omdat beide of één van deze twee kenmerken praktisch bij iedere actieve ontsteking worden waargenomen. Andere kenmerken van een gewrichtsontsteking werden minder geschikt geacht, zoals funktiestoornis, omdat het veel minder frekwent is en roodheid, dat vooral bij een akute ontsteking aanwezig is, terwijl pijn niet als specifiek voor ontsteking kan worden beschouwd. Voorts lag het in de opzet van het onderzoek, de diagnostische waarde van deze meetmethode na te gaan, door de meetwaarden te vergelijken met het histologisch beeld van de synovia. Omdat het voornaamste toepassingsgebied, het beoordelen van therapieën zal zijn, werd deze meetmethode bij vervolgonderzoekingen van operatieve en bestralings-synovectomieën aangewend. De meetwaarden werden bovendien vergeleken met verschillende in deze kliniek gebruikte, klinische parameters.

2. Vasculaire aspecten van de synoviale ontstekingsreactie

De voornaamste histologische bevindingen bij een ontstekingsproces zijn de vaatveranderingen, exsudatie en het cellulair infiltraat. Als eerste verschijnsel bij een ontsteking, worden lokale vaatveranderingen, met name vasodilatatie voornamelijk van de arteriolen en in mindere mate van de venulae en capillairen gezien. Deze vasodilatatie wordt voorafgegaan door een meestal kortdurende vasoconstrictie, variërend van enkele seconden tot ongeveer vijf minuten. De doorbloeding in het ontstoken weefsel neemt hierdoor toe en bovendien treedt er een overvulling van de vaten op. Mogelijke oorzaken voor het ontstaan van het exsudaat zouden kunnen zijn, de verhoogde hydrostatische druk (Landis 1934), de toegenomen doorbloeding en de veranderingen in de permeabiliteit van de vaten in het ontstoken weefsel. In de initiële fase van praktisch elke ontsteking zijn granulocyten aanwezig. Naarmate het ontstekingsproces langer bestaat — de ontsteking van acuut geleidelijk chronisch wordt — verminderen de granulocyten en zijn het voornamelijk mononucleaire cellen, dikwijls lymfocyten, die worden

aangetroffen. Minder frekwent dan de drie genoemde kenmerken bij een ontsteking is het voorkomen van necrose. Deze laatste wordt vaker bij chronische dan bij akute ontstekingen waargenomen en deze zou de vorming van granulatieweefsel kunnen stimuleren. Bij chronische ontstekingen wordt dan ook vooral proliferatie o.a. van de fibroblasten en de vaten gezien terwijl bij de akute ontstekingen de vasodilatatie en de exsudatie op de voorgrond staat (Wilhelm 1971).

Het histologisch beeld van de ontstoken synovia komt grotendeels overeen met de beschreven kenmerken van een ontsteking in het algemeen. De aanwezigheid van de synoviale bekleedingscellen, die bij een ontsteking kunnen prolifereren, veroorzaken een specifiek aspect. Deze laatstgenoemde cellen kunnen d.m.v. elektronen-microscopisch onderzoek op basis van hun insluitsels in het cytoplasma in twee functioneel verschillende celtypen worden ingedeeld: celtype A, van belang voor de fagocytose en celtype B voor de secretie (Barland c.s. 1962). Genoemde celtypen vormen een discontinue begrenzing van de synovia en er is geen basaalmembraan, die deze cellen van de andere elementen van het synoviaal-membraan scheidt, vastgesteld. Het exsudaat, dat bij een synovitis in het interstitiële weefsel van de synovia aanwezig is, kan door de afwezigheid van een basaalmembraan gemakkelijk in het synoviaal vocht terecht komen. Bovendien ontstaan er bij een synovitis hypertrofische villi, enerzijds door het oedeem, anderzijds door de hyperaemie. Soms is er fibrinoïde necrose in de ontstoken synovia aanwezig. Aanvankelijk werd de fibrinoïde necrose beschreven als een specifiek kenmerk voor de overgevoelighedsreactie (Klinge 1927). Hoewel fibrinoïde necrose frekwent bij overgevoelighedsreacties werd waargenomen kwam het ook bij sterk uiteenlopende ziekten voor, zonder dat een relatie met een overgevoelighedsreactie duidelijk was.

Omdat een voornaam toepassingsgebied van het ^{99m}Tc -pertechnetaat onderzoek, vervolgonderzoekingen van therapieën bij reumatoïde arthritis zal zijn, verdient het histologische beeld hiervan nadere beschouwing. Het microscopisch beeld van de synovia bij reumatoïde arthritis is niet specifiek en kan bovendien van plaats tot plaats in het gewricht verschillen (Cruickshank 1952). Dit beeld is afhankelijk van de duur van de ontsteking en is in verband met het wisselend beloop van de ziekte aan veranderingen onderhevig. Vier pathologische elementen, ofschoon geïntegreerd voorkomend, kunnen worden onderscheiden: exsudaat, cellulair infiltraat, hyperaemie en granulatieweefsel (Gardner 1965, Sokoloff 1972). Het cellulair infiltraat bestaat uit lymfocyten en plasmacellen, vaak perivasculair gelegen. Soms zijn er lymffollikels, al of niet met kiemcentra. Granulocyten in de synovia

kunnen in de eerste weken van de ontsteking worden waargenomen (Schumacher en Kitridou 1972). Reuscellen — hoewel deze vaker bij seropositieve (reuma-serologie positief) dan bij seronegatieve polyarthritiden worden gezien — zijn ook niet karakteristiek (Grimley en Sokoloff 1966). Frekwenter dan bij reumatoide arthritis worden reuscellen bij synovitis villonodularis pigmentosa aangetroffen (Bierther en Schlüter 1973). Het granulatieweefsel — de synoviale pannus — bestaat uit proliferatie van bloedvaten en synoviale fibroblasten en komt vooral voor op plaatsen met cellulair infiltraat. Bovendien bestaat er een proliferatie en hypertrofie van de synoviale bekleedingscellen. In hoeverre de veranderingen van deze laatstgenoemde cellen een gevolg zijn van de vasculaire lesies in de synovia, zoals door Kulka (1966) wordt gesuggereerd, of dat deze veranderingen primair zijn (Hamerman 1966) is nog onduidelijk. De vorm van deze synoviale bekleedingscellen is plat of kubisch en prolifereren tot verscheidene lagen van zuilvormige cellen. Fassbender (1975) en Kulka (1963) kennen de vaatlesies bij de chronische polyarthritiden een essentiële plaats toe. De eerstgenoemde auteur veronderstelt, dat de veranderingen aan de endotheelcellen van de capillairen met als gevolg een toename van de permeabiliteit, bij deze ontstekingen als eerste verschijnsel worden waargenomen. Vervolgens ontstaat er een proliferatie — die meestal groot is — van de kleine en middelgrote vaten. Bovendien treedt er een vaatovervulling en een vasodilatatie, voornamelijk van de venulae, op. Een sclerose van de vaten zou ten slotte bij een lang bestaande chronische polyarthritis ontstaan, als gevolg waarvan dan ook de exsudaatvorming vermindert. De lymfocyten en plasmacellen zouden echter persisteren. In tegenstelling tot Fassbender poneert Kulka, dat de vasodilatatie primair was. Anderen menen, dat de vaatveranderingen pas in een later stadium van de ontsteking optreden en met andere weefselfunctiestoornissen samenvallen (Brånemark c.s. 1971).

Uit het voorafgaande kan men afleiden, dat afgezien van cellulaire infiltratie, het beeld van de synoviale ontstekingsreactie in belangrijke mate wordt bepaald door vasculaire processen, nl. vasoproliferatie, vasodilatatie, vaatstuwings en vaatlesies met als gevolg de exsudatie. De mate waarin deze vasculaire veranderingen bij arthritiden optreden, laten zich moeilijk kwantificeren, zeker onder klinische omstandigheden. Het lijkt aannemelijk, dat met behulp van radio-isotopen, waarmee hetzij de perfusie van, hetzij de klaring uit een gewricht gemeten wordt, men een kwantitatieve indruk kan krijgen over de vasculaire component van de gewrichtsontsteking.

METHODEN TER BEPALING VAN DE
ONTSTEKINGSAKTIVITEIT IN GEWRICHTEN*1. Inleiding*

Vanaf het moment dat men voor de behandeling van ziekten, waarbij de gewrichten ontstoken zijn, medicamenten voorschrijft of lokale behandeling ten aanzien van de gewrichten toepast, is er behoefte aan objectieve kwantitatieve parameters om de uitwerking te kunnen volgen. Dit is thans zoveel te meer noodzakelijk, omdat de toevloed van analgetica al of niet met anti-inflammatoire werking in een snel tempo toeneemt. Bovendien zijn de therapeutische mogelijkheden voor reumatoïde arthritis de laatste jaren uitgebreid met een aantal anti-inflammatoire c.q. immunosuppressieve medicamenten, waarvan de definitieve waarde nog moet worden vastgesteld, nl. penicillamine (Multicentric trial group 1973), azathioprine (Corley c.s. 1966) en cyclophosphamide, (Co-operating Clinics Committee 1970). Een derde recente aanleiding om zoveel mogelijk objectieve parameters te gebruiken is controle op het effect van de operatieve en bestralings-synovectomieën bij chronische specifieke gewrichtsontstekingen. Dit laatste geschiedt via intra-articulaire toediening van radioactieve nucliden met therapeutische β -stralen bij patiënten boven de reproductieve levensfase.

Wij beschikken over een veelheid van meetmethoden (v. d. Korst 1971) om de ontstekingsactiviteit vast te leggen (Tabel I). Uit deze veelheid kan men al reeds afleiden, dat geen van deze methoden volledig voldoen. Vaak zijn zij subjectief en niet in een exact getal uit te drukken. Vele klinische parameters maken gebruik van de vier door Celsus gepostuleerde kenmerken van een ontsteking nl. calor, dolor, rubor, tumor en het vijfde kenmerk de functio laesa, die er later door Galenus aan toegevoegd is. Bij de ontsteking van de synovia treden vaatveranderingen op, waardoor een hyperaemie ontstaat, die als parameter gebruikt kan worden.

2. Enkelvoudige directe parameters

Onder een enkelvoudige directe parameter wordt een grootheid ver-

OVERZICHT VAN KWANTITATIEVE METHODEN TER BEPALING VAN ONTSTEKINGSAKTIVITEIT IN GEWRICHTEN.

enkelvoudige direkte parameters

1. meting pijn : densometer, palpameter, dolorimeter
2. meting zwelling : omtrekmeting, volumemeting
3. meting bewegingsbeperking
4. meting warmte : intra-articulaire temperatuur
5. meting hyperemie : scan
 ^{99m}Tc -pertechnetaat perfusie
 ^{133}Xe -klaring
6. meting aan synoviaalvocht : aantal leukocyten + differentiatie
mucineprecipitatie
glucose
totaal eiwit en gammaglobuline
melkzuurdehydrogenase
zure fosfatase

enkelvoudige indirecte parameters

1. duur ochtendstijfheid
2. knijpkracht
3. loopafstand per tijdseenheid
4. meting zwelling : plethysmografie
5. meting warmte : huidtemperatuur, thermografie
6. laboratoriumbepalingen : bloedbezinking
haemoglobine
leukocyten
C-reaktief proteïne
ratio serum proteïne-gebonden hexose en het totaal eiwit
serum eiwitspectrum (albumine, α_2 en gammaglobuline)
alkalische fosfatase
Waller-Rose test en latexfixatie-reactie

samengestelde parameters voor reumatoïde artritis

1. therapeutische score card volgens Steinbrocker 1946
2. aktiviteitsgradering volgens Steinbrocker 1949
3. classificatie van de functionele capaciteiten volgens Steinbrocker c.s. 1949
4. aktiviteitsindex volgens het Co-operating Clinics Committee 1965
5. aktiviteitsindex volgens Lansbury 1966
6. gewrichtsindex volgens Ritchie 1968

staan, die rechtstreeks met de ontstekingsactiviteit in het gewricht samenhangt.

De ernst van de spontane pijn resp. van de drukpijn of van de pijnvermindering kan in klassen worden uitgedrukt. Er kan o.a. gebruik worden gemaakt van een vier-, vijf- en negenpuntsschaal, oplopend van geen tot zeer ernstige pijn (Hart en Huskisson 1972). Hoewel de negenpuntsschaal meer differentiatie ten aanzien van de pijn biedt, verschaft de vierpuntsschaal in de praktijk reeds een goede differentiatie, zodat deze laatste wellicht de voorkeur verdient. Volgens Huskisson (1974) is het voor de patiënt eenvoudiger om een vermindering c.q. vermeerdering van de pijn aan te geven dan de ernst van zijn pijn te beschrijven. De voorkeur van de patiënt voor een bepaald analgeticum wordt vaak als een maat voor de pijnstillende werking van een medicament gehanteerd (Hart en Huskisson, 1972). Hierbij wordt dan geen rekening gehouden met het feit, dat de voorkeur van de patiënt waarschijnlijk ook afhankelijk is van de eventuele gunstige en ongunstige bijwerking(en) door het medicament veroorzaakt. De activiteiten van de patiënt worden soms door de pijn belemmerd. De pijn, die door het bewegen van de gewrichten ontstaat, kan in klassen worden uitgedrukt. Hiervan wordt o.a. in de samengestelde aktiviteitsindex volgens Ritchie (1968) gebruik gemaakt (par. 4). De drukpijnlijkheid van een ontstoken gewricht werd door Hollander en Young (1965) gekwantificeerd met een palpameter, een forceps, waarvan het uiteinde de vorm heeft van een vinger en de toegediende druk via een vijfpuntsschaalverdeling kan worden afgelezen. In 1938 beschreef Hollander reeds een bloeddrukmanchet met een metalen plaat voor hetzelfde doel. In verband met de moeilijkheden bij het aflezen van de eerder beschreven palpameter met de vijfpuntsschaalverdeling en de mogelijkheid, dat er behalve een direkte druk op de synovia van het gewricht ook een zekere torsiekracht werd uitgeoefend, ontwierpen McCarty c.s. (1965) een z.g. dolorimeter. De schaalverdeling van dit apparaat had tien punten en de druk op het gewricht vond plaats via een rubberen stop. Het apparaat vertoonde veel overeenkomst met het instrument dat Steinbrocker reeds in 1949 beschreef en met de sensometer van Pelner (1941). De bovengenoemde methoden hebben allemaal als nadeel, dat de pijndrempel subjectief is. Bovendien zijn er dagschommelingen, waarbij de meeste pijn samenvalt met de periode van de ochtendstijfheid (Libman 1934). Tevens is men afhankelijk van de medewerking van de patiënt en de accuraatheid van de onderzoeker. Vals-positieve metingen betreffende de drukpijn van een gewricht kunnen o.a. ontstaan door een tendinitis of drukpijn van het bot in de nabijheid van een gewricht.

Om een eventuele zwelling van een gewricht vast te stellen kan

de omtrek worden gemeten; hiervoor komen om reden van praktische uitvoerbaarheid maar een beperkt aantal gewrichten in aanmerking, zoals het knie- en polsgewricht en de interfalangeale vingergewrichten. De zwelling kan een gevolg zijn van botwoekeringen, toename van het synoviaalvocht, een verdikte synovia en/of toename van het periarticulaire weefsel. De omtrek van de proximale interfalangeale vingergewrichten is meetbaar met „juweliersringen” (Hart en Clark 1951). Deze hebben als nadeel niet van flexibel materiaal te zijn gemaakt, zodat botuitsteeksels rond het gewricht een grote invloed op de diameter hebben. Dit nadeel is verminderd door wijziging in een meetlat met een partieel vervormbare lus (Boardman en Hart 1967) en door de arthrocircameter een flexibele lus, die zich aan elke vorm kan aanpassen. Voor de omtrekken van de proximale interfalangeale gewrichten bij normale personen worden binnen het tijdsbestek van een dag geringe schommelingen gevonden. Het maximale verschil was echter kleiner dan 2 mm (Heyman 1974). Wat de omtrekmetingen van de grote gewrichten betreft kan het beste een meetlint worden gebruikt. Direkte volumemetingen van de handen en de voeten, berustend op verdringingsmethoden, bijvoorbeeld van water (o.a. Eccles 1956, Smyth 1963) hebben geen noemenswaardige klinische toepassing gevonden. Waarschijnlijk, omdat hierbij behalve zwellingen van de gewrichten ook zwellingen buiten de gewrichten worden gemeten.

De ontstekingsactiviteit beïnvloedt de passieve beweeglijkheid van een gewricht. De invloed op deze beweeglijkheid wordt door de pijn, zwelling van het gewricht, het tijdstip van de dag (voornamelijk in verband met de ochtendstijfheid) en de anatomische veranderingen uitgeoefend. Met een hoekmeetinstrument wordt maar een nauwkeurigheid van ongeveer tien graden bereikt, omdat het nauwkeurig bepalen van de plaats van het draaipunt van het gewricht moeilijk is. Om verwarring omtrent de op te geven graden van beweeglijkheid te voorkomen, verdient het aanbeveling het standaardvoorschrift van de American Academy of Orthopaedic Surgeons (Joint motion 1965), waarbij de hoek wordt gemeten uitgaande van de „zero starting position” oftewel de „extended anatomical position” te volgen.

De ontstekingsactiviteit van een gewricht heeft een correlatie met de cytologische bevindingen in het synoviaalvocht. Het gehalte aan leukocyten stijgt, indien de ontstekingsactiviteit toeneemt; dit geldt vooral ten aanzien van infectieuze arthritiden. De mucineprecipitatie en het glucosegehalte is geringer, indien de gewrichtsactiviteit toeneemt. Het totaal eiwit en het globulinegehalte stijgen daarentegen bij toename van de ontstekingsactiviteit (Ropes en Bauer 1953). De isoenzymen

van de melkzuurdehydrogenase en het zure fosfatase gehalte in het synoviaalvocht zouden een betrouwbare maat voor de klinische activiteit van de gewrichtsontsteking geven (Asenzi 1973, Alexander 1973).

3. Enkelvoudige indirecte parameters

Onder een enkelvoudige indirecte parameter wordt een grootheid verstaan, die niet rechtstreeks met de ontstekingsactiviteit samenhangt, doch wel informatie geeft over de mate van ontsteking.

Ochtendstijfheid wordt beschouwd als een typisch kenmerk van een actieve reumatoïde arthritis. De duur van deze ochtendstijfheid is een subjectieve maat voor de ontstekingsactiviteit. Volgens de New York Criteria (1966) is het een criterium voor actieve polyarthritis en niet meer voor de reumatoïde arthritis, zoals dat het geval was bij de American Rheumatism Association Criteria (1958).

De knijpkracht van de handen kan worden gemeten door de bloeddrukmanchet tot 20 mmHg (Wright 1959) of 30 mmHg (Lee c.s. 1974) op te pompen, en vervolgens de patiënt maximaal in de bloeddrukmanchet te laten knijpen en de stijging van de kwikkolom af te lezen. Het gemiddelde van deze metingen van de rechter en linker hand wordt berekend. Bij dezelfde onderzoeker kunnen er volgens Lee c.s. (1974) meetverschillen van maximaal 9 mm worden vastgesteld. Echter de meetverschillen tussen de verschillende onderzoekers zijn groter. Zowel bij gezonde personen als bij patiënten met een reumatoïde arthritis werd een dagritme vastgesteld, waarbij 's morgens \pm zes uur lage waarden werden genoteerd, vervolgens een min of meer snelle stijging en tenslotte een plateauwaarde werd gevonden. Dit plateau werd bij normale personen reeds binnen enkele uren bereikt. In de avonduren (\pm 22 uur) trad weer een verminderde knijpkracht op. Er bestaat mogelijk een relatie met de lichaamstemperatuur (Asmussen 1945) en met de plasma corticosteroiden spiegels (Warren 1956). Bij lijdende aan een reumatoïde arthritis is de knijpkracht o.a. afhankelijk van botdestructies, subluxaties en atrofie van de handmusculatuur. Ochtendstijfheid zien wij vaak verminderen of verdwijnen en de knijpkracht verbeteren bij het gebruik van corticosteroiden (Warren 1956). Het is gewenst om metingen van de knijpkracht op vaste tijden van de dag te verrichten, in verband met mogelijke variaties gedurende de dag. Bovendien verdient het de voorkeur seriële bepalingen door dezelfde onderzoeker te laten verrichten.

De loopafstand per tijdseenheid wordt niet alleen door de ontstekings-

aktiviteit van de gewrichten bepaald maar ook door o.a. neurogene, musculaire en vasculaire afwijkingen van de onderste extremiteiten. Bovendien is het resultaat afhankelijk van de medewerking van de patiënt.

De volumetoename van het gewricht kan indirect met behulp van de „straingauge plethysmografie” worden gemeten (Vadasz 1972). Whitney (1953) introduceerde deze methode, die berust op het meten van omtrekveranderingen met behulp van met kwik gevulde rubber buisjes, die als rekstrookjes dienen. Met de *straingauge plethysmografie* wordt o.a. de doorbloeding in de synovia en in het periarticulaire weefsel gemeten. Er werden verschillen tussen de normale en de ontstoken gewrichten gevonden, doch — voorzover bekend — is deze methode tot nog toe niet gebruikt als parameter voor de ontstekingsaktiviteit.

Een hogere temperatuur van de huid boven een gewricht ten opzichte van de temperatuur van de huid boven een klinisch niet ontstoken gewricht op een overeenkomstige plaats gemeten, kan o.a. veroorzaakt worden door een ontsteking of tumor van de synovia, bot of periarticulair weefsel. Een ontsteking veroorzaakt zowel een toegenomen doorbloeding als een toename van de metabole activiteit. De huidtemperatuur boven een gewricht kan op een eenvoudige snelle manier, hoewel subjectief, met de handrug boven de mediale en laterale gewrichtsspleet in vier klassen worden vastgelegd, opklimmend van klasse 0 : geen toegenomen warmte ten opzichte van het normale gewricht, tot klasse 3 : zeer warm. Nauwkeuriger kan de plaatselijke temperatuur van de huid boven een gewricht worden gemeten met een thermistor. De omgevingstemperatuur en luchtstromingen boven het gewricht kunnen veranderingen in de plaatselijke doorbloeding ten gevolge van de vasoconstrictie of vasodilatatie van de huidvaten veroorzaken. De intra-articulaire temperatuur is een directe parameter, die wordt gemeten door een electrode van de thermokoppel in het gewricht te brengen. Horvath en Hollander (1949) vergeleken de huidtemperatuur met de intra-articulaire temperatuur. Normale personen hadden een grotere variatie van de huidtemperatuur boven het kniegewricht nl. 29,6 °C tot 32,0 °C dan van de intra-articulaire temperatuur in dezelfde gewrichten nl. 31,5°C tot 32,9°C. Er werd een betere correlatie van de klinische ontstekingsaktiviteit van een gewricht met de intra-articulaire dan met de huidtemperatuur gevonden. De huidtemperatuur boven een gewricht kan van plaats tot plaats verschillen. Met een thermistor werd in een eigen oriënterend onderzoek boven de patella ten opzichte van de laterale en mediale gewrichtsspleet steeds een iets lagere temperatuur gevonden, variërend van 1,5 - 2,5 °C zowel bij normale als bij ontstoken gewrichten. Zowel het contact met de huid, door de verandering in de huidcirculatie, bij

het gebruik van een thermistor als de intra-articulaire temperatuursmeting met de thermokoppel, met kans op beschadiging van de synovia, kunnen waarschijnlijk artefacten veroorzaken. Bovendien wordt met de thermistor slechts de temperatuur over een klein huidgebied gemeten. Door gebruik te maken van infrarode straling van de huid kan met de radiometer de temperatuur hiervan zonder bovengenoemde nadelen worden bepaald. Door temperatuursmetingen op meerdere vastomschreven plaatsen boven het gewricht te verrichten en hiervan de gemiddelde waarde te nemen werd getracht een kwantitatieve maat van de gewrichtsontsteking te vinden (Cosh en Ring 1967, Collins en Ring 1972). Boas (1964) paste de thermografie toe om het warmtepatroon boven het gewricht zonder contact met de huid vast te leggen. Om de huidtemperatuur in het thermogram te kunnen determineren werd er bij elk onderzoek een referentiestandaard van de diverse kleuren grijs gemaakt. Om de beïnvloeding op de perifere circulatie zo gering mogelijk te laten zijn moet men o.a. rekening houden met de omgevings-temperatuur, het tijdstip van de dag, de maaltijden en roken (Tiselius 1969). De thermografische index wordt verkregen door de temperatuurverschillen (Δt) van de verschillende isothermale gebieden en de standaardtemperatuur van 26 °C (laagste temperatuur van 34 normale gewrichten) te vermenigvuldigen met de oppervlakte van het desbetreffende isothermaal gebied (α), deze produkten te sommeren en de som door de totale oppervlakte van het thermogram (A) te delen

$$\frac{\Sigma (\Delta t \times \alpha)}{A}$$

A

De verschillende isothermale gebieden kunnen door middel van een kleurenopname zichtbaar worden gemaakt. In hoeverre het enkelvoudige getal uit de duizenden temperatuursmetingen verkregen, meer of betere informatie geeft over de ontstekingsactiviteit van de synovia, dan enkele temperatuursmetingen met de radiometer, is nog niet geheel duidelijk.

Een objectieve veel gebruikte parameter voor de ontstekingsactiviteit is de bezinkingssnelheid van de erythrocyten. Bij patiënten met een reumatoide arthritis is het zonder twijfel een van de meest bepaalde parameters. Evenwel worden bij lijders aan klinisch actieve reumatoide arthritis soms bij herhaling normale waarden en bij patiënten, waarbij de ziekte klinisch niet actief is, een zeer hoge bezinkingssnelheid van de erythrocyten gevonden. Dit is nog niet verklaarbaar. De anemie, die bij patiënten met een reumatoide arthritis van het normochrome normocytair type is (Hollingworth 1968), kan door medicamenten, die bloedverlies en/of retentie van water en zout veroorzaken zoals o.a.

fenylbutazon, indomethacine en corticosteroiden, worden beïnvloed, zodat de betrouwbaarheid afneemt. Leukocytose lijkt een weinig constante bevinding bij actieve reumatoïde arthritis. Het C-reaktief proteïne (C.R.P.) zou volgens Shetlar c.s. (1956) een betere parameter zijn dan de bezinking, omdat de C.R.P. in tegenstelling tot de bezinking niet door de anemie of hyperglobulinemie wordt beïnvloed. Fischel (1956) toonde aan, dat de bezinking een zeer bruikbare graadmeter voor de ontstekings-activiteit is en dat zo nu en dan de C.R.P. vooral in de vroege fase van de ontsteking, een aanvullende informatie kan verschaffen. De verhouding van het aan serumproteïne gebonden hexose tot het totale serumeiwit zou een bruikbare graadmeter zijn (Shetlar 1956, Decker c.s. 1960). Ten aanzien van de veel eenvoudiger uitvoerbare bezinkings-snelheid van de erythrocyten levert deze verhouding echter geen voordelen op (Decker c.s. 1970). Een verlaagd serumalbumine, een verhoogd gammaglobuline en α_2 -globuline, fibrinogeen en alkalische fosfatase worden vaak gevonden wanneer de reumatoïde arthritis actief is (Ropes 1954).

De zogenaamde reumafactoren, gemeten met de testmethode volgens Waaler-Rose (1940 - 1948) of latexfixatie (Singer en Plotz 1956) komen in 60 - 90% bij lijders aan reumatoïde arthritis voor, evenwel ook bij allerlei chronische ziekten o.a. malaria (van Tongeren 1962, Houba 1966, Huntley 1966). De normale bevolking heeft in 3 - 4% een positieve reumaserologie (Valkenburg 1974). Uit een vergelijkend onderzoek van patiënten met reumatoïde arthritis met en zonder aantoonbare reumafactor bleek, dat het ziektebeloop in de seropositieve groep progressiever en met grotere gewrichtsdestructies verliep (Sievers 1965). De hoogte van de titer van de reumafactor geeft wel enige informatie over de prognose, maar lijkt niet bruikbaar als parameter voor de activiteit van het ziekteproces. De aanwezigheid van de antiperinucleaire factor (A.P.F.) is specifiek voor reumatoïde arthritis, echter minder gevoelig dan de reumafactoren (Nienhuis en Mandema 1964). In hoeverre de aanwezigheid c.q. hoogte van de titer van de A.P.F. informatie verschaft ten aanzien van de activiteit is niet bekend.

4. Samengestelde parameters

De samengestelde parameters worden uit verschillende kenmerken van activiteit van de reumatoïde arthritis gevormd. De „therapeutic score card” is samengesteld uit acht parameters, waarvan ieder in procenten ten aanzien van de activiteit wordt uitgedrukt en opgeteld en waarvan de som van het maximale percentage ten hoogste 100% kan zijn. De som van de percentages wordt vergeleken met 100%

(gezonde personen of patiënten met inactieve reumatoïde artritis) Steinbrocker en Blazer (1946). In de praktijk bleek deze wijze van scoren om het therapeutisch effect te vervolgen niet te voldoen en werd dan ook vervangen door een methode, waarbij ieder van de zes kenmerken van een ontsteking naar ernst werd onderverdeeld in vier klassen. Deze zes kenmerken waren bezinkingssnelheid van de erythrocyten, zwelling van de gewrichten, extra-articulaire activiteit, bewegingsbeperking, gewrichtsdeformaties en röntgenologische afwijkingen (Steinbrocker c.s. 1949).

Een aktiviteitsindex oorspronkelijk bestaande uit acht parameters (Lansbury 1956) werd later tot zes parameters gereduceerd. De koorts, pijn in rust en de anemie, die voor het bepalen van de ontstekings-aktiviteit minder bruikbaar bleken, kwamen te vervallen en het aantal aangetaste gewrichten op grond van de bewegingspijn werd toegevoegd. De uitkomsten van deze zes bepalingen werden, gebruikmakend van tabellen (Lansbury 1966), omgerekend in procenten en vervolgens opgeteld. De som van deze getallen kan variëren van 0 (geen aantoonbare aktiviteit) tot meer dan 200 (ernstige aktiviteit).

Minder gecompliceerde aktiviteitsindices zijn die volgens Ritchie (1968) en van de Co-operating Clinics Committee (1965). Voor de eerste wordt de drukpijnlijkheid van de gewrichten bepaald of, indien dit niet mogelijk is, de bewegingspijn; deze wordt in vier klassen van pijn, variërend van 0 tot 3 uitgedrukt. Door het optellen van de verschillende scores wordt een enkelvoudig getal verkregen. De tweede methode maakt gebruik van de bewegingspijn en de knijpkracht.

De funktionele capaciteit is uiteraard voor de patiënt belangrijk, echter de verbetering hiervan behoeft niet parallel te verlopen met de vermindering van de ontstekingsaktiviteit. Fysische therapie en operatieve ingrepen beïnvloeden de funktionele capaciteit, die bovendien afhankelijk is van de medewerking en de geestesgesteldheid van de patiënt. Steinbrocker (1949) deelde de funktionele capaciteit in vier klassen in, klasse 1 : geen funktiebeperking tot klasse 4 : bijna of geheel rolstoel-patiënt. Een nadeel van deze indeling in vier klassen is, dat er tussen klasse 2, waarbij de patiënt tot normale aktiviteit hoewel met enig ongemak in staat is, en klasse 3, waarbij de patiënt slechts weinig of geen van de gebruikelijke bezigheden kan verrichten, een enorm verschil bestaat. De funktionele capaciteit, vastgesteld door 17 gerichte vragen ten aanzien van uiteenlopende funkties, leverde goede overeenkomsten op met de indeling volgens Steinbrocker (Lee c.s. 1973). In een dubbel-blind onderzoek met aspirine (4g per dag), prednisolon (15 mg per dag) en

Tabel II.

PARAMETERS VOOR HET BEPALEN VAN DE ONTSTEKINGS-
AKTIVITEIT IN HET INDIVIDUELE GEWRICHT.

	objectiviteit	reproduceerbaarheid	relevantie	eenvoudige uitvoerbaarheid	specificiteit
palpameter etc.	—	+	+	+	+
omtrekmeting	++	++	+	++	+
volumemeting (direkt)	++	+	—	+	—
volumemeting (indirekt)	++	+	—	+	—
(strainingauge plethysmografie)					
bewegingsbeperking	+	+	—	++	+
huidtemperatuur	++	+	+	+	+
intra-articulaire temperatuur	++	+	+	—	+
thermografie	++	+	+	+	+
leukocyten + celdifferentiatie	++	++	++	++	++
(synoviaalvocht)					
mucineprecipitatie	+	++	+	+	++
(synoviaalvocht)					
glucose (synoviaalvocht)	++	++	+	+	++
totaal eiwit en gamma-	++	++	+	+	++
globuline (synoviaalvocht)					
L.D.H. (synoviaalvocht)	++	++	+	+	++
zure fosfatase	++	++	+	+	++
(synoviaalvocht)					

gradering :	—	= afwezig			
	+	= matig			
	++	= goed			

Tabel III.

**PARAMETERS VOOR HET BEPALEN VAN HET ZIEKTEBELOOP
BIJ GEWRICHTSONTSTEEKINGEN**

	objectiviteit	reproduceerbaarheid	relevantie	eenvoudige uitvoerbaarheid	specificiteit
duur ochtendstijfheid	—	+	++	++	+
knijpkracht	+	++	++	++	+
loopafstand	—	+	+	+	—
bezinking	++	++	+	++	+
haemoglobine	++	++	+	++	+
leukocyten	++	++	—	++	—
C.R.P.	++	++	+	++	+
ratio serumproteïne	++	++	+	+	+
gebonden hexose en totaal eiwit					
alk. fosfatase	++	++	—	++	—
therapeutic score card	—	+	+	+	+
aktiviteitsgradering (Steinbrocker 1949)	—	+	+	+	+
aktiviteitsindex (Lansbury 1966)	—	+	+	+	+
gewrichtsindex (Ritchie 1968)	—	+	+	++	+
aktiviteitsindex (Co-operating Clinics Committee 1965)	—	+	+	+	+
classificatie (functionele capaciteit 1949)	—	+	+	+	+
<hr/>					
gradering :	—	= afwezig			
	+	= matig			
	++	= goed			

een placebo ieder gedurende 1 week bij patiënten met een reumatoïde arthritis toegediend, was er noch met aspirine noch met prednisolon een verandering in de functionele capaciteit te constateren, hetgeen in tegenpraak is met de klinische verwachtingen.

5. *Samenvatting en beschouwing*

In tabel I zijn de verschillende kwantitatieve methoden om de ontstekingsactiviteit in gewrichten te bepalen vermeld. Om de ontstekingsactiviteit na te gaan, moeten verschillende, zo goed mogelijk elkaar aanvullende, methoden worden gebruikt. Het is bijzonder moeilijk om de beste combinatie van deze meetmethoden samen te stellen. De keuze is mede afhankelijk van het beoogde doel. Dit kan in de eerste plaats zijn, het vaststellen van een gewrichtsontsteking, in de tweede plaats het routine onderzoek van patiënten met een poly- of monoarticulaire arthritis om het resultaat van de ingestelde behandeling na te gaan en in de derde plaats het klinisch wetenschappelijk onderzoek bij patiënten met reumatoïde arthritis of andere ziekten met een poly- of monoarticulaire arthritis om het effect van nieuwe medicamenteuze of lokale therapieën te kunnen beoordelen en te vergelijken met reeds langer toegepaste therapieën.

Voor het vaststellen van een gewrichtsontsteking komen de enkelvoudige directe parameters en de plethysmografie in aanmerking. Pijn en/of zwelling is vaak de klacht van een patiënt met een gewrichtsontsteking; de pijn in vier klassen uitgedrukt blijkt ook hoewel subjectief, een bruikbare parameter voor de diagnostiek te zijn (Hart en Huskisson 1972). Indien deze parameters onvoldoende uitsluitsel geven of er een gewrichtsontsteking aanwezig is, zouden misschien isotopen technieken (hoofdstuk III) bruikbaar zijn.

Met betrekking tot het onderzoek van patiënten met een mono- of polyarticulaire arthritis werd getracht, mede gebruikmakend van de gegevens uit de literatuur, de verschillende parameters naar objectiviteit, reproduceerbaarheid, relevantie, eenvoudige uitvoerbaarheid en specificiteit te beoordelen. (tabel II en III). Voor het routine onderzoek van patiënten met een mono- of polyarticulaire arthritis zijn vooral die kwantitatieve meetmethoden belangrijk, die eenvoudig uitvoerbaar en relevant zijn. Aan de hand van de gegevens uit tabel II en III komen voor deze groep in aanmerking de omtrekmeting van de verschillende gewrichten, de duur van de ochtendstijfheid, knijpkracht, bezinkingssnelheid van de erythrocyten, haemoglobine, CRP en de gewrichtsindex (Ritchie

1968). Meetmethoden voor toepassing bij controle onderzoeken van nieuwe medicamenten of locale therapieën bij patiënten met polyarthritiden moeten vooral objectief reproduceerbaar en relevant zijn. De eenvoud van gebruik is minder belangrijk, wel is het van belang dat de meetmethode de patiënt niet te veel belast. Minder aantrekkelijk zijn dan ook de meetmethoden, waarvoor intra-articulaire injecties noodzakelijk zijn. In aanmerking zouden dan komen omtrekmelingen, huidtemperatuur en thermografie van meerdere gewrichten, knijpkracht, bezinkingssnelheid van de erythrocyten en haemoglobine.

De kunstmatig samengestelde parameters, die ontstaan door geheel verschillende grootheden bij elkaar op te tellen, zullen het inzicht in de ontstekingsactiviteit van de gewrichten waarschijnlijk niet verbeteren. In overeenstemming hiermee is de uitspraak van Bywaters (1960): „I do not think that artificial indices of improvement, obtained by adding together . . . various different criteria, serve any purpose other than to muddle the whole affair”. De samengestelde index volgens Ritchie (1968), die uit één grootheid namelijk drukpijn ten aanzien van vele gewrichten is opgebouwd, zou ten opzichte van de andere samengestelde parameters mogelijk voordelen kunnen bieden.

TOEPASSING VAN RADIOAKTIEVE NUCLIDEN BIJ HET
GEWRICHTSONDERZOEK1. *Inleiding*

Reeds verscheidene jaren worden radioactieve nucliden gebruikt om de ontstekingsactiviteit van de gewrichten te meten. Nucliden met voornamelijk of uitsluitend gammastralen worden in het gewricht geïnjecteerd, waarna de klaring van dit nuclide uit het gewricht door uitwendige metingen wordt bepaald. Deze klaring is waarschijnlijk van vele factoren afhankelijk zoals viscositeit van het synoviaalvocht, intra-articulaire hydrostatische, osmotische en colloïd-osmotische druk, de bewegingen van het gewricht, de toestand van de afvoerende vaten, de doorbloeding en de permeabiliteit van de synovia en de adsorptie aan of diffusie in het kraakbeen. Behalve intra-articulair kan men de radioactieve nuclide ook intraveneus toedienen om vervolgens fotoscans van de gewrichten te maken of metingen boven de gewrichten te verrichten, waardoor de opname van de radioactiviteit kan worden vastgelegd.

2. *Articulaire klaringstechnieken*

Voor het bepalen van de klaring uit een gewricht zijn verschillende nucliden gebruikt (tabel IV), aanvankelijk radioactief natrium (^{24}Na) in een dosering van 5 - 10 μCi . Aanleiding tot de toepassing van de klaringstechnieken uit de kniegewrichten met radionucliden was, dat na een injectie van 5 μCi $^{24}\text{NaCl}$ in de m. gastrocnemius uit deze injectieplaats een klaring via een monoexponentiële curve plaatsvond. Het gecorrigeerde aantal counts per tijdseenheid (correctie op achtergrondactiviteit en de fysische halfwaardetijd van dit radionuclide) semi-logaritmisch tegen de tijd uitgezet verliep als een rechte geleidelijk dalende lijn. In verband hiermee kon de klaringsconstante met behulp van de volgende formule worden berekend.

$$K = \frac{\log C_1 - \log C_2}{0,4343 (t_2 - t_1)}$$

K = klaringsconstante

C_1 en C_2 zijn de gemeten counts per tijdseenheid op de tijden t_1 resp. t_2

Tabel IV.

 ENKELE RADIONUCLIDEN, DIE BIJ HET GEWRICHTSONDER-
 ZOEK WORDEN GEBRUIKT*.

Radionucliden	Fysische halfwaardetijd ($T_{1/2}$)	Energie MeV van de β -stralen (max)	Energie MeV van de γ -stralen
^{24}Na	15.0 uren	1.39	2.75 1.37
^{42}K	12.5 uren	3.52	1.52 e.a.
^{131}I	8.1 dagen	0.61 e.a.	0.36 e.a.
^{133}Xe	5.3 dagen	0.35	0.081 (37%) Cs X-rays
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6.0 uren	—	0.140
$^{113\text{m}}\text{In}$	104 minuten	—	0.393 In X-rays
^{45}Ca	165 dagen	0.25	—
^{47}Ca	4.5 dagen	0.67 e.a.	130 e.a.
^{85}Sr	64 dagen	—	0.514 Rb X-rays
$^{87\text{m}}\text{Sr}$	2.8 uren	—	0.388 Sr X-rays

* Ontleend aan Table of isotopes. Lederer C. M., J. M. Hollander en I. Perlman. John Wiley and Sons Inc. New York 1967.

Dit was een kwantitatieve maat van het vermogen van de lokale circulatie om dit radionuclide af te voeren en leek een bruikbare klinische maat voor het meten van de effectieve circulatie in een bepaald weefsel of orgaan (Kety 1949).

De klaring uit normale kniegewrichten bij mensen (leeftijd 19 - 60 jaar) werden onder verschillende omstandigheden onderzocht, zoals diepe warmtebehandeling, passieve inspanning van het gewricht en afklemming van de vaten door een bloeddrukmeter-manchet boven het kniegewricht op te pompen tot 200 mm resp. 60 mmHg. Indien na de intra-articulaire injectie de gemeten counts per tijdseenheid semilogaritmisch tegen de

tijd werden uitgezet, leverde dit een grafiek op die steeds ongeveer eenzelfde beloop had. Na een initiële onregelmatigheid, die \pm vijf minuten duurde werd er een min of meer geleidelijk dalende lijn gezien. De klaringsconstante bij de normale kniegewrichten hieruit berekend, was in dezelfde orde van grootte als die van de spieren en het subcutane weefsel. Na een diepe warmtebehandeling van 20 minuten was de klaring met \pm 100% toegenomen. Het onbelast oefenen gedurende drie tot zes minuten leverde een wisselend effect ten aanzien van de klaring op. Bij het oppompen tot 200 mmHg van de bloeddrukmetermanchet stopte de klaring uit het gewricht en bij 60 mmHg was er nog een gedeeltelijke klaring (Harris en Millard 1956). Hieruit kan gekoncludeerd worden dat de klaring vnl. veneus geschiedt. De mogelijkheid is echter niet uitgesloten dat er toch nog klaring via de lymfevaten plaatsvindt. De initiële onregelmatigheid van de grafiek zou een gevolg kunnen zijn van het manipuleren tijdens de intra-articulaire injectie. Patiënten met klachten passend bij een gonartrose — al of niet met röntgenologische afwijkingen — werden vergeleken met normale kniegewrichten voor en na een injectie van tolazoline 25 mg in de a.femoralis homolateraal ten opzichte van het te onderzoeken gewricht. Bij 11 van de 13 normale proefpersonen was er een significante toename na de toediening van tolazoline op de klaringsconstante; veel minder frekwent werd dit bij klinische gonartrose zonder röntgenologische afwijkingen waargenomen. Wanneer er röntgenologische afwijkingen aanwezig waren bleef de klaringsconstante vaak constant en daalde zelfs bij sommige patiënten. In de laatstgenoemde gewrichten zou reeds een synoviale vasodilatatie aanwezig zijn, waardoor de klaringsconstante na intra-articulaire toediening van een sympathicoliticum zoals tolazoline niet of nauwelijks toeneemt (Davidson en Wisham 1958). Daar dit ook werd waargenomen bij klinische gonartrose zonder röntgenologische afwijkingen vroegen deze auteurs zich af in hoeverre circulatoire veranderingen in de synovia naast de „wear and tear” bij de etiologie van de gonartrose een rol spelen. Het lijkt echter onvoldoende uitgesloten, dat bij de patiënten klachten passend bij een gonartrose zonder röntgenologische afwijkingen, inderdaad geen kraakbeen- of botafwijkingen aanwezig zijn, die röntgenologisch nog niet aantoonbaar zijn. De circulatoire veranderingen zouden dan niet primair maar mogelijk toch secundair aan de artrose ontstaan.

Bij 30 patiënten met een gonarthrit en 20 met een gonartrose werd de eliminatie van Na^{131}I en ^{24}NaI uit het gewricht nagegaan en deze bleek bij gonarthrit sneller dan bij gonartrose (Grabner en Höfner 1962). Degeneratieve afwijkingen aan het kniegewricht, gepaard gaande met pijn, na een fractuur gaven ook een verhoogde klaringsconstante in tegenstelling tot die zonder pijn. Indien geen pijn aanwezig was, ver-

toonde de klaringsconstante overeenkomst met die van de normale proefpersonen (Hemberg 1968). Men zou hieruit kunnen concluderen dat de pijnklachten bij een gonartrose een gevolg van de secundaire synovitis zijn. De eliminatiesnelheid van de verschillende nucliden uit de gewrichten werd door Laing en Kim (1960) bestudeerd. Deze auteurs vonden dat ^{131}I sneller verdween dan ^{42}K en deze laatste weer sneller dan ^{24}Na .

Menselijke serumalbumine waaraan gekoppeld radioactief Jodium (^{131}I) werd in 1956 reeds door Ahlström c.s. en Kuipers c.s. gebruikt. De verdwijningssnelheid van intra-articulair toegediend albumine (gelabeld met 15 - 20 μCi ^{131}I), na voorbehandeling van de patiënt met een lugoloplossing was bij normale kniegewrichten minder dan bij de ontstoken gewrichten met een hydrops. Er bestond echter geen relatie met de ernst van de ontsteking. De invloed van hydrocortison-acetaat intra-articulair toegediend, op de klaringssnelheid was bij deze auteurs niet eensluidend. Ahlström (1956) beschreef, dat na herhaalde intra-articulaire injecties van hydrocortisonacetaat (50 mg) een vermindering van de klaringssnelheid uit het gewricht optrad. Kuipers c.s. (1956) vonden daarentegen bij hogere doses (nl. 62,5 mg) een toename van de klaring van het gemerkte albumine en met 12,5 mg hydrocortison-acetaat geen verandering. Gezien de vermindering van de ontstekings-activiteit, die na intra-articulaire toediening van hydrocortisonacetaat in hoge dosering (50 mg) wordt gezien, lijkt de waarneming van Ahlström (1956) wel het meest voor de hand liggend. Het aantal onderzochte patiënten was bij beide auteurs gering. De mogelijkheid valt te overwegen dat het effect van hydrocortison op de synovitis niet bij alle patiënten met een reumatoïde arthritis hetzelfde is.

Het radionuclide Xenon (^{133}Xe) heeft meerdere voordelen ten opzichte van de reeds genoemde nucliden, het is biologisch inert en heeft een langere fysische halfwaardetijd dan ^{24}Na en ^{42}K (tabel IV). Deze langere halfwaardetijd veroorzaakt een betere houdbaarheid van ^{133}Xe en maakt dit nuclide geschikter voor het gebruik bij routineonderzoekingen. Bovendien heeft het een lagere gamma-energie en is het oplosbaar in gas. Dit laatste is de reden dat het snel de celmembraan van het longweefsel passeert; slechte oplosbaarheid in het bloed met zeer goede oplosbaarheid in gas veroorzaakt dat ± 90 procent van het ^{133}Xe in de longcirculatie wordt uitgedemd en de recirculatie in het gewricht gering is. Bij experimentele uraatsynovitis bij honden was de ^{133}Xe -klaring ten opzichte van het controle-gewricht bij hetzelfde dier sterk verhoogd. Na intraveneuze of intra-articulaire toediening van een niet nader omschreven dosis indomethacine daalde de

klaring naar de waarde van het controle-gewricht (Phelps en McCarty 1967). De klaring uit het gewricht kan theoretisch via de afvoerende venen en lymfevaten van de synovia en door diffusie in het gewrichtskraakbeen plaatsvinden. Om te verifiëren dat de ^{133}Xe -klaring via de veneuze circulatie plaatsvindt, werd voorafgaande aan de injectie de poot van een hond onder narcose los geprepareerd en met uitzondering van de arteria en vena femoralis werd alle weefsel proximaal van het kniegewricht verwijderd. De vena femoralis werd 30 minuten na de ^{133}Xe -injectie afgeklemd, waarna de klaring volledig stopte. In de lies en para-aortale klieren werd geen radioactiviteit vastgesteld. Dat klaring van het ^{133}Xe via het avasculaire kraakbeen zou plaatsvinden is onwaarschijnlijk (Dick c.s. 1970). Metingen van de radioactiviteit van het kraakbeen worden echter niet vermeld. Mede gezien de diffusie in het kraakbeen van allerlei experimentele kleurstoffen uit het gewricht (Maroudas c.s. 1968) mag men dit zeker niet zonder meer uitsluiten.

De klaring van ^{133}Xe uit het gewricht kan steeds als een mono-exponentiële functie worden afgebeeld, waaruit de $T_{1/2}$ (de tijd, waarin de helft van de radioactiviteit uit het gewricht is verdwenen, ook wel biologische halfwaardetijd genoemd) gemakkelijk is te berekenen. De verdelings-coëfficiënt van ^{133}Xe van de normale en de ontstoken synovia ten opzichte van het bloed is nodig om uit de $T_{1/2}$ de synoviale perfusie (S.P.) te berekenen. Voor de normale en de ontstoken synovia is de verdelings-coëfficiënt ten opzichte van het bloed gelijk en bedraagt 0,87 - 1,1 (gemiddeld 1).

$$\text{S.P.} = \frac{69,3}{T_{1/2}} \text{ ml/100 ml synoviaalweefsel/minuut}$$

(Conn 1961)

Volgens Dick c.s. (1970) is de synoviale perfusie een maat voor de capillaire doorbloeding van de synovia. Een bifasische klaringscurve met een snelle en langzame component werden door Onge c.s. (1968) bij de mens gevonden en door Phelps c.s. (1972) in onderzoeken bij de mensen en honden bevestigd. De mogelijkheid van een artefact werd door Onge c.s. (1968) niet uitgesloten geacht omdat de snelle fase geheel of gedeeltelijk verdween indien de injectie plaatsvond, vijf minuten nadat de naald was ingebracht. Dat een trauma of histamine, door de injectie vrijgekomen, hiervan de oorzaak zou zijn werd door deze auteurs niet uitgesloten. Phelps c.s. 1972 veronderstelden, dat de snelle component het gevolg van de klaring uit het synoviaalvocht

en de synovia was, terwijl de langzame component door de verdwijning van ^{133}Xe uit het articulaire vetweefsel ontstond. Andere auteurs beschrijven steeds een mono-exponentiële curve, zodat de mogelijkheid van een artificiële bifasische curve toch het meest waarschijnlijk is. Intra-articulaire drukverhoging deed de klaring verminderen, terwijl volumeveranderingen geen duidelijke veranderingen teweegbrachten. De biologische halfwaardetijd is afhankelijk van de ernst van de ontsteking en niet van de oorzaak hiervan (Dick c.s 1970). Bij patiënten met een reumatoïde arthritis zonder klinische activiteit in het kniegewricht worden soms lagere $T_{1/2}$ -waarden gevonden dan bij normale kniegewrichten (Porter c.s. 1970). Dit zou wijzen op een reeds bestaande afwijking in de vasculaire functie van de synovia (hoofdstuk I).

In een dubbelblind onderzoek bij patiënten met een reumatoïde arthritis werd het effect van indomethacine (100 mg/dag), natrium-salicylaat (4,8 g/dag) en een placebo ieder gedurende één week onderzocht met o.a. als klinische parameters pijn, stijfheid, drukpijnlijkheid en zwelling van het kniegewricht en bovendien de ^{133}Xe -klaring uit dit gewricht. De $T_{1/2}$ van de ^{133}Xe toonde een significante stijging onder invloed van indomethacine en niet tijdens behandeling met natrium-salicylaat of placebo. De klinische parameters, pijn, stijfheid en drukpijn, verminderen tijdens de toediening van indomethacine en natrium-salicylaat; de zwelling toonde echter alleen tijdens de behandeling met indomethacine een significante daling (Dick c.s. 1969). De mogelijkheid bestaat dat natriumsalicylaat een zwakker anti-inflammatoir effect heeft dan indomethacine in de toegepaste dosis. Natriumsalicylaat veroorzaakte wel een daling van de meer subjectieve parameter als pijn, stijfheid en drukpijnlijkheid. Dit zou een gevolg van de analgetische werking kunnen zijn.

Nadeel van alle klaringsmethoden uit de gewrichten is de wijze van toediening, die intra-articulair moet plaatsvinden, waardoor kortstondig lokale veranderingen in de synovia afwijkingen in de klaringscurve kunnen veroorzaken. Mogelijk dat deze afwijkingen vooral optreden wanneer er geen synoviaalvocht wordt verkregen. Bovendien is bij afwezigheid van het synoviaalvocht de kans groter dat het radioactief materiaal geheel of gedeeltelijk in de synovia terecht komt. Tenslotte is het nooit mogelijk om de ontstekingsactiviteit van meerdere gewrichten met één intra-articulaire injectie te meten. Dit is wel mogelijk door intraveneuze toediening van radionucliden. Overigens heeft de intra-articulaire applicatie ook nog als nadeel, dat een gewrichtsbloeding of een gewrichtsinfectie kan worden veroorzaakt. Reden te meer om aandacht te besteden aan intraveneuze z.g. perfusie-technieken.

Een inzicht in de lokalisatie en de ernst van de gewrichtsontstekingen wordt verkregen door na intraveneuze toediening van bepaalde radionucliden een scintiscan met scintimetrie te verrichten. Hiertoe injecteerde Weisz c s (1965, 1966) $25\mu\text{Ci}$ menselijk serumalbumine waaraan gekoppeld radioactief Jodium (I H S A) en 24 uur daarna werden scans en metingen boven de gewrichten gemaakt. Voor de injectie werd de schildklier met een oplossing van lugol geblokkeerd. In vergelijking met de normale gewrichten was er een grotere opname van de radioactiviteit in de ontstoken gewrichten. De oorzaken hiervan zijn waarschijnlijk de toegenomen doorbloeding en eventueel een toename van de permeabiliteit van deze bloedvaten in de ontstoken synovia. Op de scan worden twee verschillende opnamepatronen van de radioactiviteit gezien, namelijk een diffuus en een vlekkelig beeld. Zowel het histologische substraat als de klinische betekenis van deze verschillende patronen is onbekend. Bij lijdens aan een reumatoide artritis zonder klinisch aantoonbare activiteit, maar wel met röntgenologische destructies, was de opname van de radioactiviteit in de gewrichten soms normaal.

De gunstige fysische en biologische eigenschappen van $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium (par 4) maken dit radionuclide zeer geschikt voor het maken van scans om de ontstekingsactiviteit van de gewrichten te bepalen. Scans van de gewrichten werden drie uur na de intraveneuze injectie van een niet nader omschreven dosis $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnetaat vervaardigd. De opname van radioactiviteit was in de ontstoken gewrichten groter dan in de normale of degeneratieve gewrichten (Alarçon-Segovia c s 1967).

De reproduceerbaarheid van de scans van het gewricht na toediening van 1 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat, met een interval van een week bij patiënten met een reumatoide artritis, was matig (Whaley c s. 1968). In verband met de spontane fluctuaties in de ontstekingsactiviteit, die bij deze patiënten kan voorkomen, mag men zeker indien de herhaling van het onderzoek pas na een week plaatsvindt, geen conclusies ten aanzien van de reproduceerbaarheid van de meetmethode trekken. Een optimale scan van de gewrichten kan gemaakt worden in de eerste tien minuten na de injectie van 5 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat (McCarty c s 1970). Volgens Hays en Green (1972) is in de eerste 40 minuten na de injectie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ voor ± 80 procent vrij los aan albumine gebonden. Gedurende de eerste tien minuten na de injectie is er een maximaal verschil in de concentratie van het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tussen het bloed en het extravasculaire weefsel. Geleidelijk neemt de extravasculaire $^{99\text{m}}\text{Tc}$ concentratie toe en komt ook in het synoviaalvocht. Indien het gewricht veel synoviaalvocht bevat ontstaat na ± 100 minuten een tweede optimale

tijd om een scan te maken. Er is dan een evenwicht ontstaan tussen de radioactiviteit in het plasma en in het synoviaalvocht. Veel van het ^{99m}Tc is dan aan het eiwit in het synoviaalvocht gebonden (McCarty c.s. 1970).

Whaley c.s. (1968) beschreven twee verschillende radioactieve opnemingspatronen in de gewrichten bij patiënten met reumatoïde artritis. Het eerste patroon toonde een snelle opname in de eerste 20 minuten na de injectie en daarna een geleidelijke daling, het tweede patroon een langzame stijging, waarbij 50 tot 90 minuten na de injectie een hoger maximum, in vergelijking met het eerste patroon werd bereikt. De mogelijkheid is niet uitgesloten dat de curve waarbij een tweede hoger maximum werd gevonden, behoorde bij de patiënten met veel synoviaalvocht in het onderzochte kniegewricht. Indien dit het geval was zouden de waarnemingen van deze auteur en McCarty c.s. (1970) met elkaar in overeenstemming zijn.

De scan van de normale gewrichten is niet volledig homogeen, er is meer radioactiviteit in de grotere vaten, waardoor standsveranderingen van het gewricht tot foutieve beoordeling van de scan aanleiding kunnen geven (Glickman c.s. 1970). Bij een vergelijkend onderzoek, waarbij voor het vervaardigen van de scans respectievelijk I.H.S.A., ^{99m}Tc gebonden aan menselijk serumalbumine of ^{99m}Tc -pertechnetaat werden gebruikt, ontstonden uitsluitend met ^{99m}Tc -pertechnetaat vals positieve scans. Dit was voornamelijk het geval indien de scan laat na de intraveneuze injectie (\pm één uur) werd gemaakt. De oorzaak was waarschijnlijk een geleidelijke diffusie van ^{99m}Tc -pertechnetaat vanuit de bloedvaten in het extravasculaire weefsel van het gewricht. De radio-nucliden gebonden aan albumine zouden bovengenoemd nadeel niet hebben. Voor diagnostisch onderzoek, waarbij kleine verschillen moeten worden beoordeeld, zouden voor het vervaardigen van scans van de gewrichten I.H.S.A. en ^{99m}Tc gebonden aan albumine de voorkeur verdienen (Cohen en Lorber 1971). Nadeel van I.H.S.A. is de hoge stralingsdosis en de lange tijd, die nodig is voor het maken van de scan. Dit is vooral van belang bij patiënten met veel pijnklachten van het te onderzoeken gewricht. Nadeel van ^{99m}Tc gebonden aan albumine is dat het een allergische reactie kan veroorzaken in tegenstelling tot ^{99m}Tc -pertechnetaat, dit geldt ook voor I.H.S.A. Het voornaamste verschil van de scans van de gewrichten bij kinderen ten opzichte van de scans bij volwassenen is de verhoogde opname van ^{99m}Tc in de epifyseaire groeischijf (April c.s. 1972).

Extra-articulaire lesies, zoals o.a. een bursitis of een tenosynovitis kunnen met een scan worden aangetoond. Een akute rupturering van

een Bakerse cyste was 3 uur na de intra-articulaire injectie van 50 μCi I.H.S.A. op de scan zichtbaar (Pozderac c.s. 1974). Zoals bekend is een geruptureerde Bakerse cyste klinisch vaak moeilijk te onderscheiden van een thromboflebitis in de kuit. Echter met contrastarthrografie kan de geruptureerde Bakerse cyste ook goed worden aangetoond. Het voordeel van de intra-articulaire injectie van I.H.S.A. ten opzichte van de intra-articulaire contrastarthrografie zou het geringer volume van I.H.S.A. kunnen zijn. Er ontstaat minder overrekking in het gewricht met als gevolg minder pijn voor de patiënt en een geringere kans op een iatrogene ruptuur. Het zou echter aantrekkelijker zijn indien met een intraveneuze toediening van een radionuclide de geruptureerde Bakerse cyste gediagnostiseerd kon worden. Pozderac c.s. (1974) waren niet in staat om deze op de scan 30 resp. 180 minuten na de intraveneuze injectie van 15 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat gemaakt, aan te tonen. Waarschijnlijk was de hoeveelheid radioactiviteit in het synoviaalvocht toch te gering. De pijnlijke Bakerse cyste kon 30 minuten na de intraveneuze injectie van 4 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat op de scan wel worden aangetoond (Alarçon-Segovia c.s. 1969). De mogelijke verklaring dat de pijnlijke Bakerse cyste in tegenstelling tot de geruptureerde Bakerse cyste wel kon worden aangetoond, zou kunnen berusten op de grotere concentratie van het synoviaalvocht in de pijnlijke Bakerse cyste met als gevolg een toename van het ciwit, waardoor meer radioactiviteit kan worden gebonden en een verhoogde opname van de radioactiviteit in de uitgepuilde synovia.

Behalve het statisch onderzoek met de rectilineaire scanner of de gamma-camera kan een dynamisch onderzoek na intraveneuze toediening van $^{99\text{m}}\text{Tc}$ door continue metingen van de radioactiviteitsopnamen in de gewrichten, gemaakt worden met een eenvoudiger apparatuur nl. door middel van detector-collimatoren met NaJ kristallen. De metingen van de activiteit, gedurende een constante tijd verricht, worden grafisch geregistreerd (Dick c.s. 1970). Het voornaamste voordeel van deze meetmethode ten opzichte van de scan (minimaal 1 mCi) is de lagere dosis radioactiviteit, namelijk $\pm 200 \mu\text{Ci}$. Bovendien kunnen bij het dynamisch onderzoek de collimatoren vrij nauwkeurig steeds op dezelfde plaats boven de gewrichten gezet worden, zodat de gemeten counts van eenzelfde gebied afkomstig zijn. Voor het vervaardigen van een scan is het kiezen van de „region of interest” vooral bij het gebruik van een lage dosis radioactiviteit moeilijker en minder nauwkeurig. Het voordeel van de scan, nl. dat het een inzicht verschaft in de verdeling van de radioactiviteit, is voor het meten van de ontstekingsactiviteit in het gewricht niet essentieel. Het gebruiken van een zo laag mogelijke dosis radioactiviteit bij dit onderzoek is vooral van belang,

aangezien herhaalde onderzoeken noodzakelijk zijn om het effect van medicamenteuze of lokale therapie te kunnen beoordelen.

Dynamische metingen om de ontstekingsactiviteit van de gewrichten na toediening van ^{99m}Tc -pertechnetaat intraveneus vast te leggen werden voor het eerst door Dick c.s. (1970) beschreven. Vanaf de injectie werden steeds gedurende één minuut metingen boven het gewricht verricht en gecontinueerd tot er een vermindering van het aantal counts per minuut optrad. De hoogste meting werd de piekwaarde genoemd. Deze was bij de normale proefpersonen significant lager dan bij lijders aan een reumatoïde artritis. Er werd een zeer grote spreiding binnen de groep van normale proefpersonen gevonden en bovendien vielen vrij veel meetwaarden van de ontstoken gewrichten binnen het bereik, dat bij de normale gewrichten werd vastgesteld (Dick c.s. 1970). De metingen werden steeds aan één kniegewricht verricht, zodat vergelijking van de rechter en linker knie bij eenzelfde persoon in één onderzoek niet mogelijk was. De tijd nodig om de piekwaarde te bereiken was bij de normale gewrichten vaak korter dan bij de ontstoken gewrichten; echter dit verschil was niet significant. Na intra-articulaire injectie van prednisolon in het ontstoken kniegewricht was er zowel een significante verbetering ten aanzien van de kniescore (som van de gradering, variërend van 0 - 3 voor pijn, stijfheid, drukpijn, en zwelling waarbij 0 = afwezig, 1 = gering, 2 = matig en 3 = ernstig) als van de hoogste waarde, gemeten gedurende één minuut, de piekwaarde, na intraveneuze toediening van $200 \mu\text{Ci}^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetaat.

In een „triple cross over trial” van indomethacine (4 x 25 mg/dag) natriumsalicylaat (enterosalicyl 4 x 1,2 g per dag) en een placebo (4 x 1 per dag), ieder gedurende één week, werden als parameters voor de ontstekingsactiviteiten geëvalueerd de articular index (Ritchie c.s. 1968), de kniescore, omtrekken van de vingers (Boardman en Hart 1967) de knijpkracht (Wright 1959), Xe-klaring en het ^{99m}Tc -pertechnetaat onderzoek van het kniegewricht. Men vond een meer of minder significante verbetering van alle genoemde parameters met uitzondering van de gewrichtsomtrekken. Het effect van indomethacine was groter dan van natrium-salicylaat in de bij dit onderzoek gebruikte dosering. De actieve medicamenten gaven met ^{99m}Tc -pertechnetaat-perfusie techniek een groter verschil dan met de ^{133}Xe -klaring (Dick c.s. 1970). Patiënten, lijdende aan een reumatoïde artritis, artrose of artritis psoriatica hadden soms een verhoogde ^{99m}Tc -opname in de proximale interfalangeale of distale interfalangeale gewrichten ten opzichte van de opname bij de normale proefpersonen (Dick c.s. 1972, Sturrock c.s. 1974). Sturrock (1974) gebruikte om de reproduceerbaarheid na te gaan een vinger

phantoom. Hij vond een verschil van $\pm 1\%$. Dit verschaft uitsluitend informatie over de reproduceerbaarheid van metingen met het NaJ-kristal, echter niet over de reproduceerbaarheid van de gebruikte methode. Bij patiënten met een reumatoïde artritis werd na één week 10 mg prednisolon oraal per dag een significante daling van de ^{99m}Tc -opname ten aanzien van de gemiddelden van de proximale interfalangeale gewrichten van één hand gevonden. Geen significante correlatie bestond er tussen de gewrichtsomtrekken, de knijpkracht en de ^{99m}Tc -opname van de individuele gewrichten (Collins c.s. 1971). De mogelijkheid is niet uitgesloten dat het isotopenonderzoek gevoeliger is dan de klinische parameters.

Om een zo goed mogelijke kwantitatieve maat van de ontstekings-activiteit van een gewricht te verkrijgen, zou het wenselijk zijn om bij het onderzoek steeds dezelfde hoeveelheid van het radionuclide toe te dienen. Dit blijkt in de praktijk moeilijk. Wel is het mogelijk om de exakt toegediende dosis te bepalen. Op verschillende manieren kan correctie ten aanzien van de ingespoten dosis plaatsvinden, o.a. via de hoeveelheid ingespoten radioactiviteit (μCi), activiteit in een bepaald bloedvolume en de hoeveelheid radioactiviteit boven het hart, blaas of de onderarm. Rekonen c.s. (1974) korrigeerde op de metingen boven het hart en de blaas. Nadeel van deze correctie is dat ^{99m}Tc gedeeltelijk geabsorbeerd wordt in het vetweefsel. Derhalve kan de meting door de dikte van de subcutane vetlaag van patiënt worden beïnvloed. Correcties van de ^{99m}Tc -opname in de gewrichten met de gemeten ^{99m}Tc -opname boven de onderarmen of met de gemeten counts per tijdseenheid in een constant bloedvolume, leverden een slechtere correlatie met de klinische parameters op dan zonder correctie van deze metingen. Bij patiënten met een reumatoïde artritis werden gemiddeld hogere ^{99m}Tc -bloedspiegels vastgesteld en waren de metingen boven de onderarmen gemiddeld lager ten opzichte van de normale personen. Huskisson (1973) konkludeerde hieruit dat bij patiënten met een reumatoïde artritis ^{99m}Tc de neiging vertoont om intravasculair te blijven. Dit is echter onwaarschijnlijk, gezien de vaatveranderingen die bij een ontsteking optreden. Bovendien is de mogelijkheid, dat deze hogere bloedspiegels een gevolg van een verminderd bloedvolume zijn, niet uitgesloten. Oka c.s. (1973) suggereerden dat $^{133}\text{Indium}$ ten opzichte van ^{99m}Tc misschien voordelen zou kunnen hebben, omdat het intravasculair blijft. Dit kan door Berry en Huskisson (1974) niet worden bevestigd.

Om eventuele stoornissen in de botombouw in de nabijheid van de gewrichten te kunnen onderzoeken komen verschillende isotopen in aanmerking (Bauer 1968). Hierbij wordt aangenomen dat deze isotopen

de turnover-snelheid van de mineralen in het botweefsel reflecteren. De turnover is o.a. bij maligne bottumoren, ontstekingsprocessen van het bot zoals osteomyelitis, tuberculose en metabole ziekten, zoals b.v. de ziekte van Gaucher en de ziekte van Paget en secundaire osteoporose, verhoogd (McCready 1967). De mineralen, die in het bot aanwezig zijn, zoals b.v. calcium, kunnen als tracer worden gebruikt. Het metabolisme van het strontium is behalve de uitscheiding bijna gelijk aan dat van calcium (Ephraim 1972). Het is derhalve mogelijk om het calcium metabolisme in het bot, in plaats van met radioactief calcium met radioactief strontium te vervolgen. De fysische eigenschappen van radioactief strontium zowel ^{85}Sr als $^{87\text{m}}\text{Sr}$ met een halfwaardetijd van 65 dagen resp. 2,8 uren en met beide uitsluitend gamma-stralen zijn gunstiger dan van ^{45}Ca en ^{17}Ca met beta-, resp. beta- en gamma-stralen. De ^{85}Sr -opname in het periarticulaire botweefsel bleek bij reumatoïde arthritis hoger, naarmate het gewricht meer gedestruëerd was (Holopainen en Rekonen 1966). Geen korrelatie kon worden aangetoond tussen ^{85}Sr -opname en de ontstekingsactiviteit van de gewrichten. Het botweefsel bleek in vergelijking met de verschillende andere weefsels de grootste ^{85}Sr -opname te hebben, echter er was ook enige opname in het kraakbeen en in de synovia (Rekonen en Holopainen 1968). De opname van ^{85}Sr was hoger in die gedeelten van de artrotische knie, waar röntgenologisch de meeste osteosclerose aanwezig was. Dit kan betekenen dat de detector de grotere botdichtheid registreert of dat de mineralen een snellere turnover hebben (Bauer en Smith 1969). Bij reumatoïde arthritis werd 1½ uur na intraveneuze injectie van 1 mCi $^{87\text{m}}\text{Sr}$ een opname boven de knie gevonden, die na correctie van de meting boven het onderbeen, een betere korrelatie met de kliniek en de röntgenologische afwijkingen vertoonde dan bij een artrose van het kniegewricht (Büll c.s. 1973).

4. *Fysische aspecten van radioactief technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) en biologisch gedrag van $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat*

Het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (fig. 1) is een radionuclide, dat voor het gebruik als speurmiddel bijzonder gunstige eigenschappen bezit, met name uitsluitend gamma-stralen uitzendt met een energie van 140 kiloelektronvolt (KeV) en een fysische halveringstijd van zes uur heeft (Harper c.s. 1964) en bovendien biologisch inert is. Voorts is de biologische halveringstijd kort, het wordt namelijk de eerste 24 uur volgend op de intraveneuze toediening van $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) ongeveer voor 30 procent met de urine uitgescheiden. Dit omvat 90 procent van de totale uitscheiding via de nieren. Na de eerste 24 uur wordt het merendeel in de feces uitgescheiden met een maximum van 40 procent op de vierde

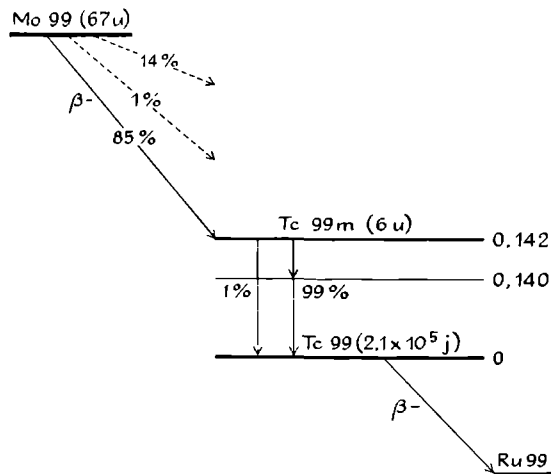


Fig. 1. Vervalschema van $^{99}\text{Molybdeen}$ en de dochterprodukten ontleend aan P. V. Harper, K. A. Lathrop, F. Jiminez, R. Fink en A. Gottschalk (1965) Radiology 85, 101.

dag. Zo verlaat 85 procent van de toegediende hoeveelheid Technetium in de metastabiele of stabiele toestand ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ of ^{99}Tc) het lichaam (Beasley c.s. 1966).

De overige 15 procent wordt hoofdzakelijk in de schildklier, speekselklieren en in het slijmvlies van de maag opgenomen (Bartelink c.s. 1967, Meier-Ruge en Fridrich 1969). De stapeling in de genoemde organen kan zo nodig voorkomen worden door voorbehandeling met biologisch gelijkwaardige ionen: ClO_4^- , I^- en JO_4^- (Harper c.s. 1972). De binding van $^{99\text{m}}\text{Tc}$ aan menselijk serumalbumine varieert van 71,8 tot 90,9 procent (Perrin c.s. 1972). Dit kwam overeen met de waarnemingen van Hays en Green (1972), die een zwakke binding voor ± 80 procent aan de serumeiwitten, voornamelijk aan albumine vonden. Er is een opname van $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ in het synoviaalmembraan, dat per gewichtseenheid in een normale synovia even groot is als in een ontstoken synovia. Door het grotere synoviale volume bij een ontstoken synovia kan de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ opname aanmerkelijk zijn toegenomen (Hays en Green 1972).

De toediening van $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat kan oraal, subcutaan en intraveneus plaatsvinden. Nadeel van de orale en subcutane toediening is vooral de wisselende resorptie (Hays 1972). Vanwege de korte levensduur van het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is het noodzakelijk dat het in het laboratorium van het ziekenhuis kan worden bereid. Dit is ook met behoud van de

steriliteit mogelijk door elutie met fysiologisch zout pH 4 in een nuclide-generator uit het langer levende molybdeen (^{99}Mo) met een halveringstijd van 67 uur (waardoor het \pm één week bruikbaar is). Het ^{99m}Tc werd verkregen in de pertechnetaatvorm ($^{99m}\text{TcO}_4^-$).

5. Stralenbelasting ten gevolge van ^{99m}Tc -pertechnetaat

Een probleem waarmee men bij het gebruik van radioactieve nucliden voor een onderzoek terdege rekening moet houden, vooral wanneer veelvuldige herhalingen nodig of gewenst zijn ten behoeve van vervolgonderzoekingen, is de stralenbelasting. Het ^{99m}Tc met een korte fysische halveringstijd van 6 uur vervalst naar een radioactief element ^{99}Tc met een lange halveringstijd namelijk $2,1 \times 10^5$ jaar. Indien dit dochterelement volledig geretineerd zou worden, wat gezien de korte biologische halfwaardetijd niet het geval is, zou de stralingsbelasting hiervan nog zeer gering zijn omdat 1 mCi ^{99m}Tc vervalst naar $3,3 \times 10^{-9}$ mCi ^{99}Tc (Harper c.s. 1965).

Tabel V.

STRALINGSDOSIS VAN TECHNETIUM 99m PERTECHNETAAT NA INTRAVENEUZE TOEDIENING

	mRAD/ μCi	Auteurs
totale lichaam	0.013	McEwan (1967)
	0.012	Smith (1965)
gonaden	0.010 - 0.014	Börner (1966)
	0.012 - 0.018	Börner (1966)
	0.014	McEwan (1967)
	0.016	Smith (1965)
mannelijke gonaden	0.012	Börner (1966)
vrouwelijke gonaden	0.018	Börner (1966)
hersenen	0.006	Kazem (1967)
speekselklieren	0.2 - 0.5	Börner (1966)
schildklier	0.1 - 0.5	Börner (1966)
	0.24	Kazem (1967)
lever	0.032	Kazem (1967)
maag	0.23	Kazem (1967)

Deze tabel is afkomstig uit Radiation Protection, Protection of the Patient in Radionuclide Investigations. A report prepared for the Inter-

national Commission on Radiological Protection (1969). Pergamon Press. Oxford.

Dosis frekwent gebruikt bij de volgende onderzoeken in mCi

hersenscan	5.00
speekselklierscan	1.00
schildklierscan	0.25
gewrichtsscan	1.00
perfusie van de gewrichten	0.20

In tabel V is de stralendosis door intraveneuze toediening van ^{99m}Tc -pertechnetaat voor de verschillende organen samengevat. De waarnemingen, die door de verschillende auteurs worden vermeld, tonen een grote overeenkomst. De gonadendosis (Börner 1966) van $200 \mu\text{Ci}^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetaat is voor mannen 2,4 mrad en voor vrouwen 3,6 mrad. Deze discrepantie ontstaat omdat de ^{99m}Tc - en ^{99}Tc -eliminatie voor een groot percentage via de feces plaatsvindt.

De gonadendosis ten gevolge van verschillende diagnostische röntgenologische onderzoeken zijn bij de verschillende auteurs zeker niet eensluidend (Adrian report 1960, Curley en Beentjes 1964, Penfil en Brown 1968, Ewen c.s. 1972). Penfil en Brown (1968) vonden, vooral bij mannen, bijna altijd een grotere gonadendosis dan de andere auteurs. Dit betrof vooral die onderzoeken waarbij een bestraling van de buik plaatsvond, zoals buikoverzicht, lumbo-sacrale wervelkolom, maag-dunne darm passage en het intraveneus pyelogram. Kennelijk werden deze röntgenonderzoeken zonder voldoende afscherming van de gonaden verricht en werden er per onderzoek mogelijk meerdere opnamen gemaakt. De gonadendosis van $200 \mu\text{Ci}^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetaat is te vergelijken met de gonadendosis van een röntgenologisch onderzoek van de halswervelkolom, het onderzoek van de bovenste extremiteiten minus schouders of onderste extremiteiten minus heupen en bedraagt slechts 0,5% van de stralenbelasting van het intraveneus pyelogram bij vrouwen.

6. *Samenvatting en beschouwing*

Door middel van bepaalde radionucliden intra-articulair toegediend kan de klaring uit het kniegewricht worden gemeten. Bij de normale gewrichten is de klaring langzamer dan bij de ontstoken gewrichten, vermoedelijk omdat bij de ontstoken gewrichten de synoviale perfusie

is toegenomen. Het effect van lokale warmtebehandeling of het toedienen van een sympathicolyticum intra-arterieel homolateraal ten aanzien van het te onderzoeken kniegewricht, waardoor o.a. een vasodilatatie in het synoviaalmembraan ontstaat, veroorzaakt dan ook een versnelde klaring uit het gewricht.

De gunstige fysische en biologische eigenschappen van ^{133}Xe maken dit nuclide voor de klaringsmethode bijzonder geschikt. De eerste fase van de bifasische klaringscurve door enkele auteurs (Onge 1968, Phelps en McCarty 1972) vastgesteld, is waarschijnlijk een artefact door de intra-articulaire injectie veroorzaakt. De snelheid waarmee het ^{133}Xe uit het gewricht verdwijnt is een maat voor de ernst van de ontsteking en is onafhankelijk van de oorzaak van de ontsteking (Dick c.s. 1970). Behandeling met anti-inflammatoire middelen, zoals indomethacine en salicylaat, leidt tot een versnelde eliminatie van ^{133}Xe uit het ontstoken gewricht. Nadeel van het gebruik van de klaringssnelheid als parameter van de ontstekingsactiviteit is de wijze van toediening. Behalve dat de intra-articulaire injectie van radioactieve nucliden soms technisch moeilijk uitvoerbaar is met bovendien kans op bloedingen in het gewricht, is het onderzoek dat voor ieder gewricht afzonderlijk moet plaatsvinden zeer tijdrovend.

Deze bezwaren kleven niet aan de intraveneuze toediening van radioactief Technetiumpertechnetaat ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$). Bovendien heeft $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ gunstige fysische en biologische eigenschappen. Optimale scans van de gewrichten, na toediening van 5mCi $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ kunnen binnen tien minuten na de injectie en indien er veel synoviaalvocht aanwezig is ook na ± 100 minuten worden gemaakt. Het $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ is voor ± 80 procent vrij los aan albumine gebonden, zodat het verschil in de concentratie van het $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ tussen het bloed en het extravasculair weefsel gedurende tien minuten na de injectie het grootst is. Het $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ komt geleidelijk in de synovia en in het synoviaalvocht, na ± 100 minuten is er een evenwicht tussen de radioactiviteit in het plasma en in het synoviaalvocht. Veel van het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is dan aan het eiwit in het synoviaalvocht gebonden. Vals-positieve scans komen frekwenter voor, indien de scan vrij laat (\pm één uur) na de intraveneuze injectie van $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ wordt gemaakt, dan wanneer de scan met een radionuclide gebonden aan eiwit b.v. radioactief Jodium gebonden aan serum albumine (I.H.S.A.) of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ gebonden aan menselijk serum-albumine, wordt vervaardigd.

Doordat de verdeling van de radioactiviteit voor de ontstekings-activiteit in het gewricht niet van essentieel belang is, kan in plaats

van een scan een dynamisch onderzoek van de opname van de radio-activiteit, waarvoor een veel lagere dosis radioactiviteit nodig is, worden verricht. Na intraveneuze toediening van $200 \mu\text{Ci}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ kunnen metingen van de radioactiviteit gedurende een constante tijd plaatsvinden en grafisch geregistreerd worden. Het maximale aantal counts per minuut wordt de piekwaarde genoemd. Deze was bij de normale proefpersonen significant lager dan bij de patiënten met een reumatoïde arthritis. Er was echter een grote spreiding binnen de groep van de normale proefpersonen en bovendien vielen vrij veel meetwaarden van de ontstoken met die van de normale gewrichten samen. Evenals de Xenon-klaringsmethode, kan d.m.v. de „Technetium perfusie techniek” een effect van anti-inflammatoire farmaka op de gewrichtsontstekingen worden aangetoond.

De gonadendosis van $200 \mu\text{Ci}^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat die voor dit onderzoek nodig is, is zeer laag, namelijk 2,4 mrad voor mannen en 3,6 mrad voor vrouwen. Deze gonadendosis is te vergelijken met een röntgenologisch onderzoek van de halswervelkolom. Vergelijken wij het gemiddelde van de gonadendosis door tien auteurs bij vrouwen beschreven voor het intraveneus pyelogram, maag-dunne-darm passage en de thorax, dan komt deze ongeveer overeen met resp. 180, 80 en 2 maal de gonadendosis van $200 \mu\text{Ci}^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Uit enkele betreffende onderzoeken kan men afleiden dat radio-actief Strontium (^{85}Sr)-opname bij patiënten met reumatoïde arthritis een indruk geeft van de juxta-articulaire botdestrukties.

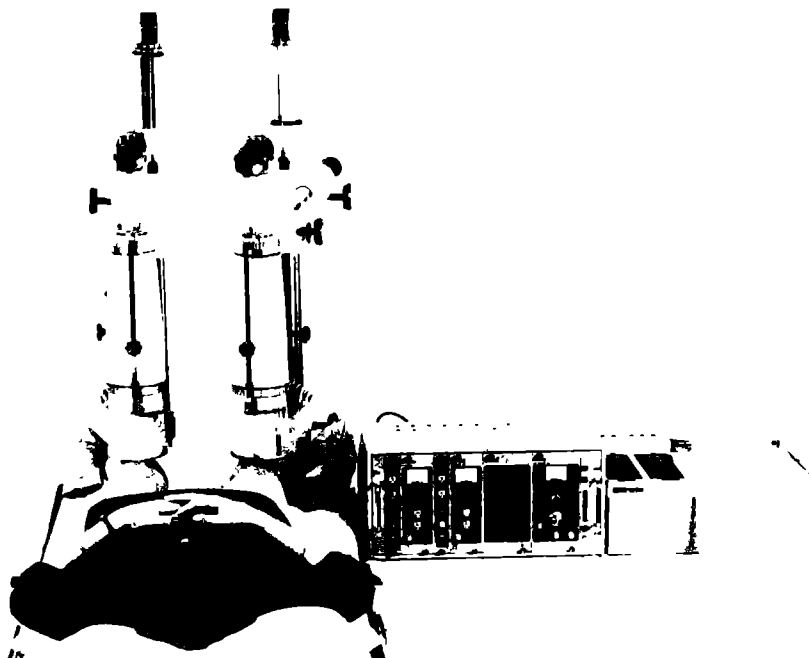
MEETMETHODE TER BEPALING VAN DE ONTSTEKINGSAKTIVITEIT IN HET KNIEGEWRICHT MET BEHULP VAN ^{99m}Tc -PERTECHNETAAT

1. Inleiding

Een uitvoerig overzicht van de mogelijkheden om de ontstekings-activiteit van de gewrichten te bepalen werd in hoofdstuk II gegeven. In de literatuur bestaat geen eenstemmigheid betreffende de waarde, die aan ieder van deze meetmethoden moet worden toegekend. Het merendeel van deze methoden zijn zowel afhankelijk van de patiënt als van de onderzoeker. Er is dan ook een grote behoefte aan objectieve kwantitatieve parameters. Hoopvolle resultaten werden beschreven door Dick c.s. (1970), die het speurmiddel ^{99m}Tc -pertechnetaat intraveneus toediende, om de opname van de radioactiviteit in het gewricht te kunnen meten. Deze publikatie was de aanleiding tot dit onderzoek. Bij deze methode wordt gebruik gemaakt van de hyperaemie, die in een ontstoken synovia ontstaat (hoofdstuk I). In dit hoofdstuk wordt de in ons onderzoek gebruikte apparatuur, de meetmethode, de mogelijke factoren die invloed op deze meetmethode kunnen hebben en de gemeten curve besproken.

2. Gebruikte apparatuur

De metingen van de radioactiviteit in de kniegewrichten werden verricht met behulp van twee met thallium geactiveerde NaJ scintillatiekristallen voorzien van een wijdhoek collimator (lengte 15 cm, maximale doorsnede 11 cm). De van de fotomultipliers afkomstige signalen werden via een versterker-discriminator op een tweepensrecorder aangesloten en continu grafisch geregistreerd. Bovendien werden tevens digitale tellingen gedurende een halve minuut door middel van een éénkanaalspectrometer verricht (afb. A). Het gebruik van een éénkanaalspectrometer maakt het noodzakelijk, dat de rechter en linker knie bij afwisseling gemeten moeten worden. Inmiddels is de éénkanaalspectrometer door een tweekanaalspectrometer vervangen en kunnen de metingen van de



afbeelding A : Meetopstelling

rechter en linker knie wel gelijktijdig plaatsvinden en bovendien volledig automatisch geregistreerd worden. Voor het onderzoek wordt de elektronische apparatuur op de fotopiek van het ^{99m}Tc , namelijk 140KeV, afgesteld. De gebruikte apparatuur wordt voorafgaande aan ieder onderzoek getest (par. 4).

3. Methode

De proefpersonen kwamen steeds 's middags op het isotopenlaboratorium. Voor het onderzoek moesten zij één uur rusten (hoofdstuk V, par. 2). Genoteerd werden leeftijd, geslacht, lengte, gewicht, knie-, heup-, eventuele lage rugklachten en — eventueel — de diagnose en medicamenteuze of lokale therapie van het kniegewricht. De klinische parameters van de knieontsteking, te weten warmte (met de handrug vastgesteld), zwelling, hydrops, drukpijn (door druk met de vinger op de mediale gewrichtsspleet), flexiecontractuur en bewegingsbeperking, werden

in vier categorieën, vastgelegd (0 = afwezig; 1 = gering; 2 = matig en 3 = ernstig). Bovendien werden de beenomtrekken 15 en 3 cm boven, 20 cm onder en op de mediale gewrichtsspleet gemeten. Voor het ^{99m}Tc -onderzoek werd via een korte anamnese en een volledig gewrichtsonderzoek getracht gewrichtsklachten en afwijkingen of een trauma van de kniegewrichten uit te sluiten. Röntgenonderzoek van knieën en bekken werd op de afdeling radiologie verricht.

Tijdens het onderzoek lag de proefpersoon op de onderzoektafel, met de benen gespreid in een hoek van ± 40 graden (afb. A). Tevens werden de onderbenen door zandzakjes zijdelings gesteund. Deze steun was van groot belang om standsveranderingen van het kniegewricht tijdens het onderzoek te voorkomen. Door standsveranderingen bestond de mogelijkheid, dat een gedeelte van het kniegewricht buiten het gezichtsveld van het scintillatiekristal kwam te liggen. Dit zou tot gevolg kunnen hebben dat er een te laag aantal counts per tijdseenheid werd gemeten. De collimatoren van de scintillatiekristallen werden in verticale stand zodanig op het centrum van de patella ingesteld, dat deze net de huid raakten.

Nadat de achtergrondsactiviteit was gemeten, werd $\pm 200 \mu\text{Ci } ^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetaat (variërend van 160 tot 245 μCi) steeds in een volume van 10 ml binnen 5 sec intraveneus geïnjecteerd. ($^{99m}\text{Technetium}$ -pertechnetaat was afkomstig uit de $^{99}\text{Molybdeen}$ generator, die geleverd werd door het Radio-chemical Centre, Amersham). Vanaf dat tijdstip registreerde een tweepensrecorder de radioactiviteit continu grafisch; de loopsnelheid van het papier was 10 mm per minuut. Bovendien werden digitale metingen telkens afwisselend van elke knie gedurende een halve minuut genoteerd en deze metingen werden gedurende ± 30 minuten voortgezet. Vervolgens vonden metingen aan de onderbenen plaats door het centrum van de collimator 20 cm onder de mediale gewrichtsspleet te plaatsen. De radioactiviteit in de kniegewrichten werd gemeten in counts per $\frac{1}{2}$ minuut, vervolgens dit getal met twee vermenigvuldigd en door de hoeveelheid ingespoten ^{99m}Tc uitgedrukt in μCi gedeeld.

Door deze omrekening werden dus alle meetwaarden uitgedrukt in counts per minuut per μCi . De bepaling van het aantal μCi , dat werd toegediend, geschiedde door de spuit in een vaste opstelling voor en na de injectie met een 3 x 3 inch NaJ kristal te meten. Bij de berekening van de toegediende dosis uit deze twee metingen werd rekening gehouden met het fysisch verval in het betreffende tijdsbestek. Met deze opstelling leverde 1 $\mu\text{Ci } ^{99m}\text{Tc}$ 735 counts per minuut op. De uiteindelijke berekening werd dan ook verricht met behulp van de volgende formule.

$$^{99m}\text{Tc uptake} = \frac{X \times 2 \times 735}{Y} \text{ cpm}/\mu\text{Ci}$$

X = aantal gemeten counts per ½ minuut boven de knie

Y = aantal gemeten counts per minuut in de bovengenoemde meetopstelling van de injectiespuit

Alle metingen werden verricht bij een omgevingstemperatuur, die varieerde van 23 - 25° C.

4. *Mogelijke oorzaken van invloeden op de waarnemingen bij de verschillende proefpersonen*

De telopbrengst van de metingen boven het kniegewricht zijn onder meer afhankelijk van de geïnjecteerde dosis en van de gebruikte apparatuur. Wat de proefpersonen betreft, zouden zowel de leeftijd en het geslacht, als de lengte, het gewicht en het bloedvolume en mogelijk ook inspanning voor het onderzoek en ziekten, die ophoping van ^{99m}Tc in bepaalde organen kunnen veroorzaken, van invloed kunnen zijn. Bovendien is het mogelijk dat omvang en — eventueel — flexiecontractuur van het kniegewricht als ook een trauma van dit gewricht een rol spelen. Vele van deze factoren zouden geen invloed meer op de meting uitoefenen indien correctie door middel van een geschikt referentiepunt bij de onderzochte persoon werd gevonden. Gezien het grote belang van een dergelijk referentiepunt werden vele mogelijkheden bij de proefpersonen hiervoor nagegaan, met name metingen boven het hart, de longen, het bekken en boven- en onderbenen. De metingen op bovengenoemde plaatsen, met uitzondering van de onderbenen, waren zodanig afhankelijk van minimale standsveranderingen van de collimatoren, dat deze plaatsen als referentiepunt niet in aanmerking kwamen. Om de bruikbaarheid van de onderbenen als referentiepunt (20 cm onder de mediale gewrichtsspleet) na te kunnen gaan, werden bij alle onderzoeken ook metingen van die plaats op de onderbenen verricht (hoofdstk V). In verband met de variatie van de toegediende dosis van 160 tot 245 μCi ^{99m}Tc en het niet kunnen beschikken over een bruikbaar referentiepunt, werden alle metingen op de toegediende dosis gecorrigeerd.

Om na te gaan of de ^{99m}Tc uitsluitend intraveneus en niet gedeeltelijk subcutaan terecht was gekomen, waardoor de telopbrengst boven het gewricht te laag zou zijn, werden metingen boven de injectieplaats en op een overeenkomstige plaats ter hoogte van de elleboogsplooi op de andere arm verricht en deze twee waarden met elkaar vergeleken.

Teneinde een eventueel verschil tussen de beide scintillatie-detectors en de overige gebruikte apparatuur op te sporen werden voorafgaande aan ieder onderzoek drie metingen van de rechter en linker collimator van een kleine radioactieve cobalt(^{57}Co)bron (γ energie 140KeV, $T_{1/2}$ - 267 dagen), gecentreerd tussen de collimatoren, uitgevoerd. Het gemiddelde van de drie waarnemingen van de rechter detector was gelijk aan of iets hoger (variërend van 0 - 3%) dan het gemiddelde van de drie waarnemingen van de linker detector. Omdat het verschil nog binnen de meetfout van dezelfde detector lag, werd hiervoor niet gecorrigeerd. In de periode van dit onderzoek waren er geen veranderingen in de telopbrengst van de scintillatiekristallen aanwezig. Nagegaan werd hoe kritisch de plaatsing van de collimatoren boven het kniegewricht was. Geringe horizontale verplaatsing, uiteraard er zorgvuldig op toeziend dat het gewricht onder de collimator blijft liggen, zowel als de verticale verplaatsing tot een maximum van zeven mm boven de huid, veroorzaakte geen noemenswaardige wijziging in de telopbrengst.

In hoofdstuk V worden de invloeden van leeftijd, geslacht, lengte, gewicht, inspanning, omvang van de kniegewrichten en flexiecontracturen op de meetwaarde beschreven.

5. *De verandering van de telopbrengst gemeten boven de kniegewrichten na toediening van 200 μCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat in de loop van de tijd.*

Na snel intraveneus toedienen van $\pm 200 \mu\text{Ci}$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat werden met de tweepensrecorder curven geregistreerd. Aanvankelijk was er een snelle stijging van de telopbrengst, die binnen de 30 minuten in een konstant niveau overging. De curve van de ontstoken gewrichten steeg vaak sneller en bereikte een hoger plateau dan die van de niet ontstoken gewrichten. (fig. 2). De digitale metingen, die voor de rechter en linker detector bij afwisseling gedurende een halve minuut, nl. voor de linker knie 0 - $\frac{1}{2}$ minuut, voor de rechter knie 1 - $1\frac{1}{2}$ minuut en vervolgens linker knie 2 - $2\frac{1}{2}$ minuut enz., werden verricht tot het plateau was bereikt, maakten interpolatie van meettijden noodzakelijk. Vergelijkbaar voor het rechter en linker kniegewricht zijn de geïnterpoleerde $2\frac{3}{4}$ en $3\frac{3}{4}$ minutenwaarden na de injectie.

Het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat is voor $\pm 80\%$ vrij los aan eiwit gebonden (Perrin c.s. 1972), zodat het in de lijn der verwachting ligt, dat kort na de injectie het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat voor een groot gedeelte nog intravasculair aanwezig zal zijn. De meetwaarden kort na injectie zullen

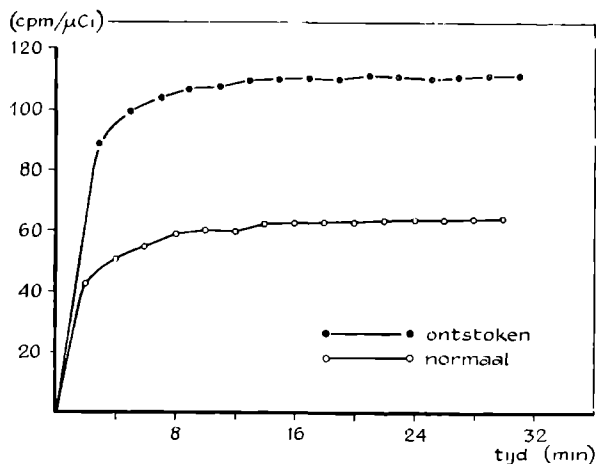


Fig. 2. Metingen, na injectie van 200 μCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat intraveneus, boven één normaal en één ontstoken kniegewricht en uitgedrukt in cpm per μCi .

dan ook vermoedelijk informatie verschaffen ten aanzien van de doorbloeding van de synovia. Op het plateau zal waarschijnlijk reeds diffusie in het periarticulaire weefsel en ook in het synoviaalvocht zijn opgetreden (hoofdstuk V, par. 7). Deze diffusie zal bij een toename van de permeabiliteit van de bloedvaten, zoals bij een ontsteking het geval is, groter zijn. Zowel metingen kort ($2\frac{3}{4}$ minuut) als laat (plateauwaarde) na de injectie verschaffen beide, hoewel andere, informatie ten aanzien van de ontstekingsactiviteit van de gewrichten. De $2\frac{3}{4}$, $3\frac{3}{4}$ minuten en de plateauwaarde werden omgerekend in counts per minuut per μCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

6. De gebruikte statistische methoden

Om een antwoord te kunnen geven op de in de inleiding gestelde vragen werd gebruik gemaakt van de volgende statistische methoden. Van deze toetsen vindt men beschrijvingen in Chr. Rümke en C. van Eeden (1961) en H. de Jonge (1963).

1. De tekentoets werd gebruikt om een verschil tussen paarsgewijze gemeten grootheden na te gaan.
2. De symmetrietoets van Wilcoxon werd toegepast om een verschil in niveau van een variabele van paarsgewijze gemeten overeenkomstige grootheden te toetsen (overschrijdingskans Psw).

3. De toets van Wilcoxon voor twee steekproeven (overschrijdingskans P_w) werd gebruikt om na te gaan of het niveau van de waarnemingen in één van de twee patiëntengroepen significant hoger was dan in de andere.
4. De correlatiecoëfficiënt van Pearson (r_p) werd gebruikt om het verband tussen twee variabelen, die paarsgewijze bepaald werden, aan te tonen. De tweezijdige overschrijdingskans (P_r) wordt bepaald met behulp van de t-verdeling van Student.
5. De t-toets van Student voor twee steekproeven (overschrijdingskans P_{t_2}) werd gebruikt om het verschil na te gaan in de gemiddelde waarden van twee patiëntengroepen voor een bepaalde variabele.
6. Om na te gaan of het verschil tussen gepaarde waarnemingen significant groter of kleiner was dan nul, werd de t-toets van Student voor één steekproef gebruikt (overschrijdingskans P_{t_1}).

Bij de toetsingsresultaten is telkens de grootte-orde van de overschrijdingskans P aangegeven. De interpretatie was als volgt: een resultaat werd significant genoemd als de overschrijdingskans van de toets tussen één en vijf procent lag en zeer significant, indien deze kans niet groter was dan één procent. Bij een overschrijdingskans tussen vijf en tien procent bestaat er een aanwijzing van een relatie of het verschil. Indien de overschrijdingskans groter is dan tien procent dan is de onderzochte relatie of het verschil statistisch niet aantoonbaar. De berekeningen werden uitgevoerd met een IBM computer.

7. *Beschouwing en samenvatting*

Het werd van groot belang geacht om met de te onderzoeken meetmethode een optimale reproduceerbaarheid en een zo goed mogelijk onderscheid tussen het ontstoken en niet ontstoken gewricht te bereiken. Aanvankelijk was de reproduceerbaarheid van de ^{99m}Tc -opname in het gewricht zeer matig, waarbij het opviel dat inspanning mogelijk invloed had op de meetwaarden. Na inspanning werden hogere meetwaarden vastgesteld. Door het invoeren van een rustperiode voorafgaande aan het onderzoek verbeterde de reproduceerbaarheid. Bovendien bleek dat ook voor de ingespoten dosis gecorrigeerd moest worden, omdat het onmogelijk was om steeds eenzelfde hoeveelheid radioactiviteit toe te dienen. Daar deze correctie uiteraard niet nodig zou zijn, indien wij konden beschikken over een betrouwbare referentieplaats bij dezelfde

te onderzoeken persoon, werden vele mogelijkheden om een dergelijke plaats te vinden, onderzocht. Behalve dat de onderbenen, met name 20 cm onder de mediale gewrichtsspleet, mogelijk als een referentieplaats bruikbaar zouden zijn, werden overigens geen geschikte plaatsen vastgesteld. Besloten werd om bij alle volgende onderzoeken ook metingen van de onderbenen te verrichten.

De curve bereikte de plateauwaarde meestal binnen de 30 minuten. Het was opvallend, dat reeds kort na de injectie duidelijke verschillen in metingen bij de normale en de ontstoken gewrichten werden waargenomen. Nagegaan werd in hoeverre de $2\frac{3}{4}$ resp. de $3\frac{3}{4}$ minutenwaarde reeds informatie ten aanzien van de ontstekingsactiviteit van het gewricht kon verschaffen en in hoeverre er een overeenstemming met de plateauwaarde was. Indien kort na de injectie reeds een bruikbare meetwaarde voor de ontstekingsactiviteit van het kniegewricht kon worden gevonden, zou dit de duur van het onderzoek bekorten en de toepasbaarheid doen toenemen. Hiermee zou tevens tegemoet worden gekomen aan het bezwaar, dat patiënten met een gonarthritis in verband met pijn moeilijk gedurende een half uur met gestrekte knieën onder de collimatoren konden liggen.

HET ^{99m}Tc -PERTECHNETAAT ONDERZOEK VAN DE
Kniegewrichten bij gezonde personen, bij lijdens
aan gewrichtsklachten en bij patiënten met
klinische aanwijzingen voor een enkel- of
dubbelzijdige arthritis

1. Inleiding

De ^{99m}Tc -perfusiemethode, zoals beschreven in hoofdstuk IV, werd bij diverse groepen personen toegepast. Getracht werd storende invloeden op de meetwaarden te onderkennen en zo mogelijk te elimineren. Omdat het meten tot het plateau zowel tijdrovend als belastend voor de patiënt met ontsteking van het kniegewricht is, werd nagegaan of de metingen kort na de intraveneuze injectie van ^{99m}Tc -pertechnetaat reeds een bruikbare maat zouden opleveren. Tevens werd de relatie van de ^{99m}Tc -opname kort na de intraveneuze injectie en op het plateau met een aantal parameters voor een gewrichtsontsteking bestudeerd.

Bij enkele patiënten werden aktiviteitsmetingen van ^{99m}Tc in het bloed en synoviaalvocht op verschillende tijden na de intraveneuze injectie bepaald.

2. Waarnemingen

Waarnemingen werden verricht bij vier groepen personen. Een groep van 23 „normale” proefpersonen bestond uit een groep gezonde vrijwilligers, die over de aard en het doel van het onderzoek waren ingelicht omvattend 15 vrouwen en 8 mannen in de leeftijd variërend van 19 tot 54 jaar met een lichaamsgewicht variërend van 49 tot 85 kg bij een lengte van 149 tot 178 cm. De tweede groep bestond uit acht patiënten met gewrichtsontsteking(en) aan andere dan de kniegewrichten of lijdende aan een ziekte, waarbij gewrichtsontstekingen kunnen voorkomen. De laatste twee groepen proefpersonen bestonden respectievelijk uit 22 patiënten met klinisch een monoarticulaire arthritis en 24 patiënten lijdende aan een dubbelzijdige arthritis van het kniegewricht.

54 *Tabel VI.*

^{99m}Tc -PERTECHNETAAT-OPNAME IN HET KNIEGEWRICHT $2\frac{3}{4}$, 3, $3\frac{3}{4}$, 4, $4\frac{1}{2}$ MINUUT EN OP HET PLATEAU NA INTRAVENEUZE INJEKTIE van 200 μCi , UITGEDRUKT IN CPM PER μCi BIJ 23 NORMALE PERSONEN (46 KNIEGEWRICHTEN).

	$2\frac{3}{4}$ min	3 min	$3\frac{3}{4}$ min	4 min	$4\frac{1}{2}$ min	plateau
gem.	54.2	55.9	59.6	60.7	62.5	77.3
S.D.	10.9	11.0	11.3	11.3	11.5	9.6
spreidingsbreedte	35.3 - 77.8	37.3 - 80.1	40.7 - 83.9	41.5 - 83.9	42.8 - 86.2	62.1 - 97.4

Tabel VII.

^{99m}Tc -PERTECHNETAAT-OPNAME IN HET KNIEGEWRICHT $2\frac{3}{4}$ MIN. EN OP HET PLATEAU NA INTRAVENEUZE INJEKTIE VAN 200 μCi , UITGEDRUKT IN CPM PER μCi BIJ 23 NORMALE PERSONEN.

	$2\frac{3}{4}$ min		plateau	
	Re	Li	Re	Li
gem.	54.9	53.5	78.4	76.1
S.D.	11.0	11.0	10.1	9.0
spreidingsbreedte	35.3 - 77.8	38.2 - 74.1	63.7 - 97.4	62.1 - 90.3

3. Resultaten van de ^{99m}Tc -opname bij normale proefpersonen

Een overzicht van de gemiddelde meetwaarden met de bijbehorende standaardafwijkingen en de spreidingsbreedten op verschillende tijden na de intraveneuze injectie van ^{99m}Tc -pertechnetaat van de beide kniegewrichten toont tabel VI. Zoals uit deze tabel blijkt waren de standaarddeviaties en de spreidingsbreedten bij de vijf waarnemingen op verschillende tijdstippen kort na de injectie ($2\frac{3}{4}$, 3, $3\frac{3}{4}$, 4 en $4\frac{1}{2}$ minuut) bij deze groep onderzochte controlepersonen nagenoeg gelijk. In vergelijking met de plateauwaarden waren de standaarddeviaties en de spreidingsbreedten op de tijden kort na de injecties iets groter. Bij het verdere onderzoek zal gebruik worden gemaakt van een meetwaarde kort na de injectie (te weten na $2\frac{3}{4}$ minuut) en een meetwaarde bepaald na 20 tot 30 minuten : de zogenaamde plateauwaarde.

Het feit, dat zowel linker als rechter knie van eenzelfde patiënt betrokken is bij de berekening van het gemiddelde en de standaarddeviatie kan deze laatste ten onrechte gunstig beïnvloeden. De invloed is echter niet groot : maximaal wordt de standaardafwijking circa 1% kleiner. Bovendien was het van belang om na te gaan of er tussen de metingen van de rechter en linker knie bij de controle-personen een significant verschil bestond. Het gemiddelde en de S.D. van de metingen $2\frac{3}{4}$ minuut en op het plateau na intraveneuze injectie van de rechter en linker knie afzonderlijk, toont tabel VII. De korrelatie tussen de meetwaarden in de rechter en linker knie was zowel voor de $2\frac{3}{4}$ minuut als de plateau-waarde zeer significant $r_p = 0,88$ $\text{Pr} < 0.0001$ (figuur 3) resp. $r_p = 0.89$ en $\text{Pr} < 0.0001$ (figuur 4). Er werden frekwent boven de rechter knie iets hogere meetwaarden gevonden dan boven de linker. Voor de $2\frac{3}{4}$ minutenwaarden was dit bij 17 van de 23 normale personen het geval. De gemiddelde absolute waarde van het verschil was echter relatief klein $1,4 \text{ cpm}/\mu\text{Ci}$. Met de tekentoets was dit verschil significant ($0.02 < P < 0.05$). De plateauwaarde was bij 14 van de 23 normale personen rechts hoger dan links, de gemiddelde absolute waarde van het verschil was $1,8 \text{ cpm}/\mu\text{Ci}$. Met de tekentoets werd er een aanwijzing voor een verschil gevonden.

Van deze 23 „normale” personen hebben zich inmiddels twee onder behandeling gesteld wegens knieklachten, vooralsnog met onbekende oorzaak, één dubbel- en één enkelzijdig. De ^{99m}Tc -opname van de drie desbetreffende knieën na $2\frac{3}{4}$ minuut ten tijde van het onderzoek bedroeg resp. 77,8; 74,1 en 72,4 $\text{cpm}/\mu\text{Ci}$ ^{99m}Tc , dit is resp. 2,2; 1,8 en 1,7 maal de standaarddeviatie boven het gemiddelde in de 46 gewrichten. Bij deze 46 klinisch normale kniegewrichten werd een meet-

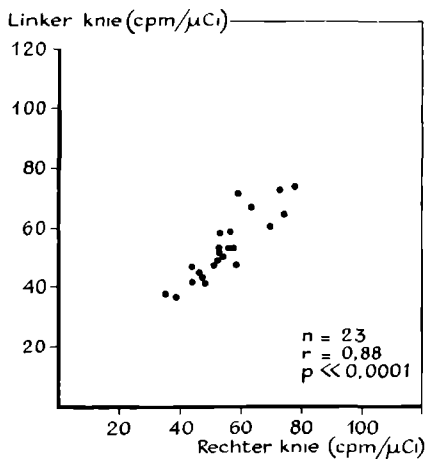


Fig. 3

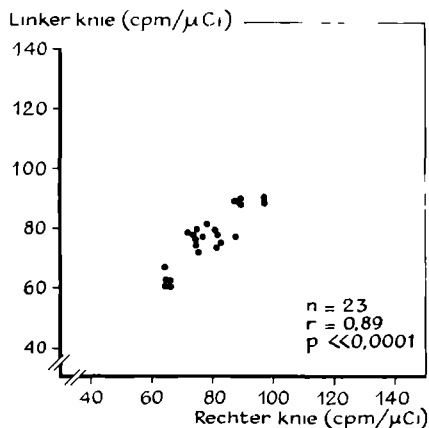


Fig. 4

Fig. 3. De relatie tussen de meetwaarden van de rechter en linker knie bij 23 normale personen, 23/4 minuut na toediening van 200 μCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat. Metingen werden voorafgegaan door één uur rust.

Fig. 4. De relatie tussen de meetwaarden van de rechter en linker knie bij 23 normale personen, op het plateau na toediening van 200 μCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat, voorafgegaan door één uur rust.

waarde van meer dan éénmaal de standaarddeviatie boven het gemiddelde in zeven gewrichten vastgesteld (Fig. 11).

Er bestond een grote variatiebreedte binnen de normale personen zowel van de 23/4 minuut als van de plateauwaarde. Nagegaan werd in hoeverre geslacht, leeftijd, lengte, gewicht en knieomtrek op deze meetwaarden van invloed zijn. De invloed van het geslacht werd nagegaan door de 23/4 minuut en de plateauwaarde bij de mannen met de overeenkomstige variabelen bij de vrouwen te vergelijken (tabel VIII). De gemiddelde waarde bij de vrouwen was 23/4 minuut na de intraveneuze injectie iets hoger dan bij de mannen; echter op het plateau was dit omgekeerd. Het verschil was niet significant (twee-steekproeven-toets van Student). Er was dan ook geen aanleiding om bij normale personen een onderscheid naar geslacht te maken.

Om te kunnen vaststellen of de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -opname afhankelijk is van de leeftijd bij deze normale personen is de correlatie tussen de 23/4 minuut en de plateauwaarde enerzijds en de leeftijd anderzijds afzonderlijk voor mannen en vrouwen berekend (tabel IX). De correlatiecoëfficiënt van

Tabel VIII.

HET GEMIDDELDE EN DE STANDAARDDEVIATIE VAN DE ^{99m}Tc -OPNAME INGEDEELD NAAR GESLACHT BIJ GEZONDE PERSONEN.

		Rechts (cpm/ μCi)		Links (cpm/ μCi)	
		2¾ min.	plateau	2¾ min.	plateau
Mannen (n = 8)	gem.	52.4	79.0	51.4	77.5
	S.D.	10.2	11.6	11.0	9.3
Vrouwen (n = 15)	gem.	56.3	78.1	54.7	75.3
	S.D.	11.5	9.6	11.2	9.3

Pearson was in geen van deze gevallen statistisch significant. Invloed van de leeftijd op de waarnemingen bij normale „volwassen” personen valt dan ook niet te verwachten.

Tabel IX.

VERGELIJKING TUSSEN DE MEETWAARDEN (2¾ MIN. EN OP HET PLATEAU) EN DE LEEFTIJD, AFZONDERLIJK VOOR GEZONDE MANNEN EN VROUWEN.

			mannen	vrouwen
2¾ min.	Re	r_p	—0.26	0.07
		Pr	0.20	0.37
	Li	r_p	—0.23	0.04
		Pr	0.22	0.41
plateau	Re	r_p	—0.40	0.21
		Pr	0.09	0.27
	Li	r_p	—0.24	0.10
		Pr	0.21	0.30

Het lichaamsgewicht bij de 23 controles was gemiddeld 63,5 kg (variërend van 49 tot 85 kg); de lichaamslengte was gemiddeld 168 cm

(varierend van 149 tot 178 cm) Er werd geen significante korrelatie van de metingen na 2¾ minuut en op het plateau van de beide kniegewrichten met het lichaamsgewicht (resp $r_p = 0.06$ en $r_p = -0.04$) of de lichaamslengte (resp $r_p = 0.01$ en $r_p = -0.10$) gevonden. Ook bestond er geen relatie van de knieomtrekken van de rechter en de linker knie met de metingen na 2¾ minuut (figuur 5) en op het plateau (figuur 6)

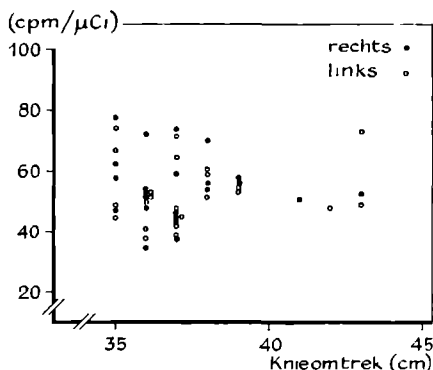


Fig 5

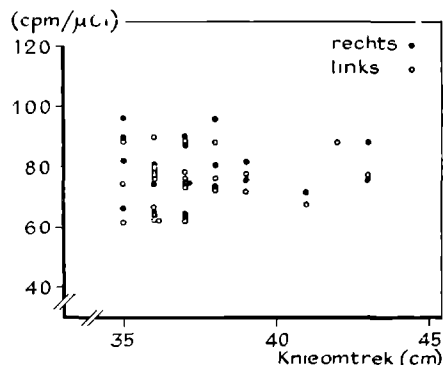


Fig 6

Fig 5 Relatie tussen de metingen van het ^{99m}Tc -pertechnetaat 2¾ minuut na intraveneuze injectie van 200 μCi en de knieomtrek ter hoogte van de mediale gewrichtsspleet bij 23 normale personen. De korrelatie-coëfficiënt is rechts 0.16 en links 0.24.

Fig 6 Relatie tussen de metingen van het ^{99m}Tc -pertechnetaat op het plateau na injectie van 200 μCi en de knieomtrek ter hoogte van de mediale gewrichtsspleet bij 23 normale personen. De korrelatie-coëfficiënt is rechts 0.05 en links 0.10.

Hierbij dient aangetekend te worden, dat de diameter van de collimator constant is en dat bij knieën met een zeer grote omvang een gedeelte buiten de collimator zou kunnen komen te liggen.

Blijkens bovenstaande behoeft bij normale personen geen rekening met lengte, gewicht en knieomtrek ten aanzien van het ^{99m}Tc -pertechnetaat-perfusie-onderzoek van de kniegewrichten te worden gehouden.

Bij vijf normale personen werd de invloed van lopen op de meetwaarden bestudeerd. Daartoe werd bij hen tweemaal een ^{99m}Tc -pertechnetaat-onderzoek verricht: éénmaal na een rustperiode van één uur en éénmaal zonder voorafgaande rustperiode. De tweede meting vond minimaal twee en maximaal veertien dagen na de eerste meting plaats. De metingen zonder een voorafgaande rustperiode waren bij deze vijf personen aanzienlijk hoger dan na één uur rust, zowel kort (2¾ minuut)

als laat (plateau 20 - 30 min.) na de intraveneuze injectie. De verschillen waren met de toets van Student voor gepaarde waarnemingen wat betreft de $2\frac{3}{4}$ minutenwaarde significant ($P_{t_1} < 0.05$) en op het plateau zeer significant ($P_{t_1} < 0.01$) zowel ten aanzien van de rechter als de linker knie (tabel X). Omdat enerzijds bleek bij deze vijf personen, dat er een duidelijke invloed van lopen op de meetresultaten bestond en anderzijds de mate van invloed onvoorspelbaar zal zijn, werd besloten alle onderzoeken door een rustperiode van één uur vooraf te laten gaan.

Tabel X.

VERGELIJKING VAN DE METINGEN MET ^{99m} Tc-PERTECHNE- TAAT VAN DE KNIEGEWRICHTEN BIJ 5 GEZONDE PERSONEN, NA EEN VOORAFGAANDE RUSTPERIODE VAN ÉÉN UUR EN ZONDER RUST.									
Personen	2¾ min				Plateau				
	Re		Li		Re		Li		
rust	+	—	+	—	+	—	+	—	
1	46.2	77.0	45.2	80.3	74.7	86.9	73.5	91.1	
2	51.4	64.8	48.3	57.8	71.7	81.4	67.6	78.6	
3	53.1	67.5	51.4	71.4	81.3	96.1	79.2	97.8	
4	37.7	52.8	37.4	54.9	64.4	74.2	62.9	77.8	
5	58.4	68.2	55.4	66.3	72.3	93.2	67.8	88.1	
gem.	49.4	66.1	47.6	66.1	72.9	86.4	70.2	86.7	
S.D.	7.8	8.7	6.8	10.3	6.1	8.9	6.3	8.5	
gemiddeld verschil	16.7		18.6		13.5		16.5		
standaarddeviatie									
van het verschil	8.1		10.2		4.6		3.6		
significantie	*		*		**		**		
* = p < 0.05 ** = p < 0.01									

Om de reproduceerbaarheid van de waarnemingsmethode vast te stellen werd bij 14 normale personen een tweede onderzoek verricht. Tussen het eerste en tweede onderzoek verstreken minimaal vier dagen

en maximaal drie maanden. Aan beide onderzoeken ging een rustperiode van één uur vooraf. In tabel XI zijn de metingen na 2¾ minuut en op het plateau zowel voor de rechter als linker knie weergegeven en gekarakteriseerd door middel van de duplo standaarddeviatie* en de relatieve duplo standaarddeviatie. Eén van de betreffende proefpersonen kreeg kort na dit onderzoek gewrichtsklachten, voornamelijk van de rechter knie.

Tabel XI.

REPRODUCEERBAARHEID VAN DE ^{99m}Tc-PERTECHNETAAT
PERFUSIE VAN DE KNIEGEWRICHTEN NA INTRAVENEUZE
INJEKTIE VAN 200 µCi EN VOORAFGAANDE RUSTPERIODE
VAN EEN UUR BIJ 14 GEZONDE PERSONEN.

	2¾ min (cpm/µCi)				plateau (cpm/µCi)			
	Re		Li		Re		Li	
	1e maal	2e maal	1e maal	2e maal	1e maal	2e maal	1e maal	2e maal
gem.	58.8	56.0	59.8	57.1	79.6	79.1	78.3	78.2
duplo S.D.	4.1		3.8		3.5		3.3	
relatieve duplo S.D.	7.1%		6.5%		4.5%		4.2%	

De relatieve duplo S.D. wordt verkregen door onderstaande formule (zie noot) toe te passen op de waarnemingen $x_{1,i}$ en $x_{2,i}$ gedeeld door hun gemiddelde. De variabiliteit in de uitkomsten van de ^{99m}Tc-pertechnetaat-perfusie is, wat de duplo S.D. voor de 2¾ minuut en de plateauwaarde betreft, bijna gelijk. De relatieve duplo S.D. is op het plateau zowel

$$* \text{ duplo S.D.} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_{1,i} - x_{2,i})^2}{2n}}$$

$x_{1,i}$ = 1^e onderzoek van proefpersoon i

$x_{2,i}$ = 2^e onderzoek van proefpersoon i

n = aantal proefpersonen

Tabel XII.

OVERZICHT VAN DE GEMIDDELDE WAARDEN VAN DE ONDERBENEN, GEMETEN 20 CM ONDER DE MEDIALE GEWRICHTSSPLEET, \pm 35 MIN. NA INTRAVENEUZE INJEKTIE VAN 200 μ Ci ^{99m}Tc -PERTECHNETAAT EN UITGEDRUKT IN CPM/ μ Ci BIJ PATIENTEN MET EEN MONOARTICULAIRE, BILATERALE ARTHRITIS EN BIJ GEZONDE PERSONEN.

	Normaal		Monoarticulaire arthritis				Bilaterale arthritis	
	Re	Li	Re normaal	Li normaal	Re arthritis	Li arthritis	Re	Li
gem.	48.4	48.9	47.5	51.3	55.8	46.5	53.2	50.8
S.D.	3.3	4.2	5.4	8.3	10.4	6.0	6.4	7.0
spreidingsbreedte	41.3 — 53.0	41.3 — 53.8	40.6-54.4	38.5-66.1	40.6-75.1	40.6-53.4	40.9-65.5	38.4-63.7
aantal waarnemingen	21	21	6	12	12	6	21	21

wat de rechter als linker knie betreft lager dan de $2\frac{3}{4}$ minutenwaarde.

De metingen boven de onderbenen, 20 cm onder de mediale gewrichtsspleet, werden ± 35 minuten na de intraveneuze injectie verricht en vergeleken met de ^{99m}Tc -opname van de kniegewrichten. De gemiddelde waarnemingen met de S.D. en de spreidingsbreedten bij 21 controle-personen toont tabel XII. Metingen op het onderbeen werden verricht om de bruikbaarheid als referentiepunt na te gaan. Bij deze patiënten bestonden anamnestic geen claudicatio intermittens klachten en er waren geen varices aan de onderbenen zichtbaar. Er werd geen significante correlatie tussen de meetwaarden van de kniegewrichten en van de onderbenen gevonden, behalve bij de metingen na $2\frac{3}{4}$ minuut

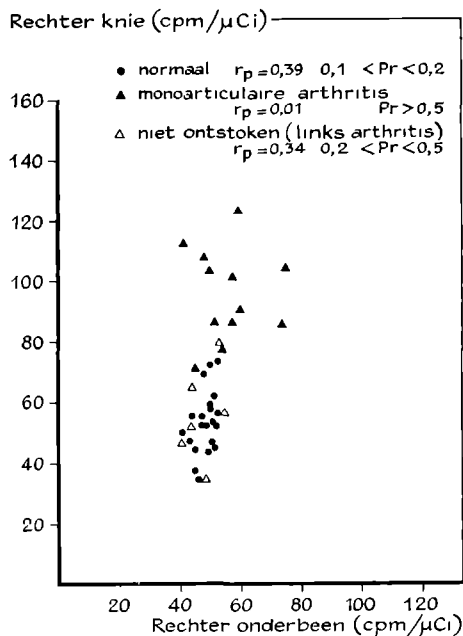


fig. 7

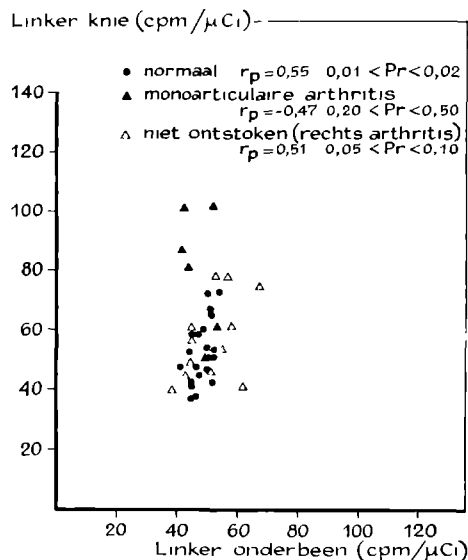


fig. 8

Fig. 7. De relatie tussen de meetwaarden van de rechter knie na $2\frac{3}{4}$ minuut en het onderbeen bij 21 normale personen en 18 patiënten met een monoarticulaire arthritis, waarvan 12 patiënten een arthritis van de rechter knie hadden.

Fig. 8. De relatie tussen de meetwaarden van de linker knie na $2\frac{3}{4}$ minuut en het onderbeen bij 21 normale personen en 18 patiënten met een monoarticulaire arthritis, waarvan 6 patiënten een arthritis van de linker knie hadden.

van de linker knie (zie fig. 7 en 8). Deze relatie werd ook bij de monoarticulaire en dubbelzijdige arthritiden nagegaan en de betekenis hiervan werd nader onderzocht (par. 7).

Als bovengrens van de normaalwaarden wordt bij het verdere onderzoek voor de $2\frac{3}{4}$ minuut $70 \text{ cpm}/\mu\text{Ci}$ en voor het plateau $90 \text{ cpm}/\mu\text{Ci}$ aangehouden. De reden voor deze keuze was, dat er wat de $2\frac{3}{4}$ minutenwaarde betreft maar drie van de 43 kniegewrichten boven de $70 \text{ cpm}/\mu\text{Ci}$ en twee gewrichten een plateauwaarde boven de $90 \text{ cpm}/\mu\text{Ci}$ hadden. (Hierbij zijn de kniegewrichten van de personen, die zich inmiddels onder behandeling hebben gesteld buiten beschouwing gelaten).

4. *De $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -opname van de kniegewrichten bij patiënten met klachten van de gewrichten of van de rug, in het verleden of ten tijde van het onderzoek, zonder klinisch aantoonbare afwijkingen van de kniegewrichten*

Een gedetailleerd overzicht van deze acht patiënten wordt in tabel XIII gegeven. Twee van deze patiënten (no. 6 en 7) hadden boven de knieën een $2\frac{3}{4}$ minutenwaarde na de intraveneuze injectie van $^{99\text{m}}\text{Tc}$, die boven de maximale normaalwaarde van de controlepersonen lag. De overige meetwaarden bevonden zich binnen de normale spreidingsbreedte. Retrospectief waren dit de enige twee patiënten die een lokale behandeling van de kniegewrichten hadden ondergaan.

Bij patiënt no. 6, lijdende aan een juveniele reumatoïde arthritis, werd ongeveer drie jaar voor dit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -onderzoek een operatieve synovectomie van de linker knie verricht. Ten tijde van dit onderzoek had patiënt geen klachten van de knieën en bij onderzoek waren er geen aanwijzingen voor een ontsteking. De $2\frac{3}{4}$ minuut- en de plateauwaarde van het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -onderzoek waren met respectievelijk $86,1 \text{ cpm}/\mu\text{Ci}$ en $95,9 \text{ cpm}/\mu\text{Ci}$ beide boven de bovengrens van de normaalwaarden. Bij patiënt no. 7 lijdende aan een ernstige reumatoïde arthritis was 27 maanden voor dit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -onderzoek een bestralings-synovectomie verricht. Ten tijde van het onderzoek had patiënt pijn aan de rechter knie, doch bij onderzoek was er klinisch geen aanwijzing voor een ontsteking. De $2\frac{3}{4}$ minuut- en de plateauwaarde was respectievelijk $80,1$ en $106,6$, beide boven de bovengrens van de normaalwaarden.

5. *Waarnemingen bij patiënten met een monoarticulaire en bij patiënten met een bilaterale arthritis*

Het onderzoek met $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat werd bij 22 patiënten met een monoarticulaire en bij 24 patiënten met een bilaterale arthritis

Tabel XIII

^{99m}Tc-PERTECHNETAAT-ONDERZOEK VAN 8 PATIËNTEN, BIJ WIE KLINISCH GEEN ONTSTEKINGSAKTIVITEIT VAN DE KNIEGEWRICHTEN AANTOONBAAR WAS.

Persoon no geslacht leeftijd (jr)	Lengte (cm) gewicht (kg)	Anamnese betreffende gewrichten	Onderzoek gewrichten en ro ²⁾ knieën	Diagnose
1 m 33	1 72 67	op 13 jarige leeftijd trauma rechter knie rugklachten	geen afwijkingen ro knieën g afw	spondylitis ankylopoetica
2 v 63	1 61 72	sedert ½ jaar pijn MCP 1) 2 en 3 van de rechter hand	MCP 2 en 3 gezwollen, overige gewrichten geen afwijkingen ro-knieën minimale artrose	onbekend
3 v 50	1 58 76	sedert 4 jaar gewrichtsklachten	geen afwijkingen ro-knieën g afw	reumatoïde artritis
4 m 33	1 70 79	sedert 3 jaar lage rugklachten	geen afwijkingen ro-knieën g afw	onbekend
5 v 24	1 69 51	rechter schouder en elleboog sinds 2mnd pijnlijk	rechter schouder pijnlijk bij bewegen ro-knieën g afw	was onbekend inmiddels diagnose reumatoïde arthritis
6 m 17	1 82 68	ten tijde van dit onderzoek geen klachten, pijn van de linker knie gehad, 3 jaar geleden vond synovec tomie van deze knie plaats	geen afwijkingen ro knieën minimale artrose	juvenile reumatoïde arthritis
7 m 69	1 60 70	rechter knie iets pijnlijk 27mnd geleden i a ¹⁹⁸ Au in linker knie vele andere gewrichten pijnlijk en gezwollen	knien geen afwijkingen, vele andere gewrichten gezwollen	reumatoïde artritis, die langer dan 10 jaar bestaat
8 v 27	1 70 58	geringe pijn van verschillende kleine handgewrichten	geen gewrichtsafwijkingen ro knieën g afw	onbekend

1) MCP = metacarpophalangeale gewricht

2) ro = röntgenfoto

* methode Westergren

BSE (mm na 1 uur)*	Laboratorium			2¾ min (cpm/µCi)		Plateau (cpm/µCi)		Onderbeen (cpm/µCi)	
	Hgb (mmol/l)	Waler- Rose test	Latex fixatie reactie	Re Knie	Li Knie	Re Knie	Li Knie	Re	Li
10	10	neg	neg	49.2	45.5	80.2	74.9	40.6	44.2
20	8	neg	neg	50.3	47.8	75.9	72.5	48.7	47.2
10	8	neg	neg	64.3	58.6	85.6	80.3	54.8	50.8
10	9	neg	neg	62.6	63.7	82.0	81.0	47.2	51.2
30	9	1/512	neg	70.3	66.8	99.6	95.3	54.8	54.6
10	9	neg	neg	69.0	86.1	79.4	95.9	58.1	57.4
90	9	1/2048	1/1280	80.1	65.9	106.6	89.7	53.8	57.9
8	9	neg	neg	58.4	55.4	72.3	67.8	43.6	43.5

verricht. Een overzicht van de meetwaarden 2¾ minuut na de intraveneuze injectie bij deze en bij 23 normale personen zowel van de rechter als de linker kniegewrichten worden in tabel XIV en figuur 9

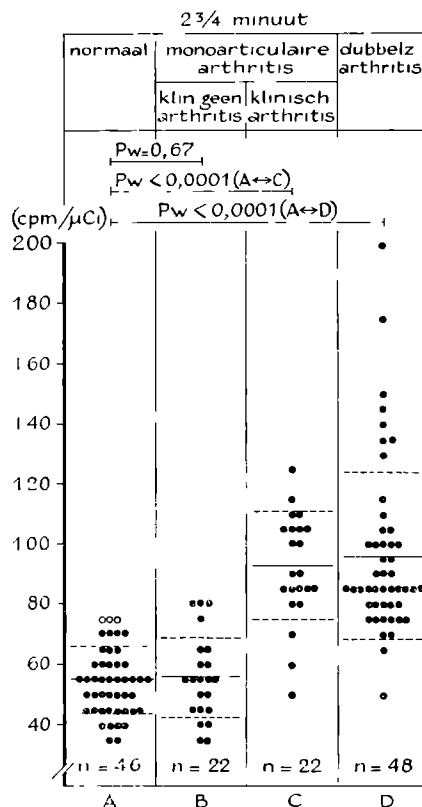


Fig. 9. Vergelijking van de radioactiviteit gemeten boven de kniegewrichten 2¾ minuut na intraveneuze injectie van 200 μCi ^{99m}Tc, voorafgaande door één uur rust, bij 23 normale personen, 22 patiënten met een monoarticulaire en 24 met een dubbelzijdige arthritis.

O = momenteel knieklachten.

getoond. Het gemiddelde en de standaardafwijking van de ^{99m}Tc-opname in de klinisch normale gewrichten bij de patiënten met een monoarticulaire arthritis bedroeg resp. 55,7 cpm/μCi en 13,6 cpm/μCi. De meetwaarden weken weinig af van de meetwaarden bij de 23 normale personen (Pw = 0.67). De diagnose van de 22 patiënten met een monoarticulaire

Tabel XIV.

^{99m}Tc-PERTECHNETAAT-OPNAME IN HET KNIEGEWRIGHT 2¾ MIN. EN OP HET PLATEAU NA INTRAVENEUZE INJEKTIE VAN 200 µCi UITGEDRUKT IN CPM PER µCi BIJ 23 GEZONDE PERSONEN, 22 PATIËNTEN MET EEN MO-NOARTICULAIRE ARTHRITIS EN 24 PATIËNTEN MET EEN BILATERALE ARTHRITIS.

	Normaal		Monoarticulaire arthritis				Bilaterale arthritis	
	2¾ min	plateau	Klinisch geen arthritis		Klinische arthritis		2¾ min	plateau
			2¾ min	plateau	2¾ min	plateau		
gem.	54.2	77.3	55.7	79.8	93.3	121.6	96.1	122.0
S.D.	10.9	9.6	13.6	14.3	17.7	19.3	28.7	29.0
spreadingsbreedte	35.3-77.8	62.1-97.4	35.1-79.8	62.9-113.0	51.1-124.0	88.5-166.1	51.0-199.6	86.8-228.5
n.	46	46	22	19	22	19	48	48

DIAGNOSE BIJ 22 PATIËNTEN MET EEN MONOARTICULAIRE ARTHRITIS.

Diagnose	Aantal personen
ziekte van Reiter	1
sarcoidose	1
jicht	1
gonokokken arthritis	1
juvenile reumatoïde arthritis	1
reumatoïde arthritis	14
onbekend	3

arthritis toont tabel XV. De vier patiënten, bij wie meetwaarden boven de 70 cpm/ μ Ci in de „gezonde” knieën werden gevonden waren lijdende aan een reumatoïde arthritis. De mogelijkheid dat er reeds geringe ontstekingsactiviteit in deze gewrichten bestaat, die klinisch nog niet aantoonbaar was, is niet geheel uit te sluiten. Dezelfde groep patiënten met klinische tekenen van een ontsteking in de „zieke” knie, hadden een gemiddelde waarde en standaardafwijking van respectievelijk 93,3 cpm/ μ Ci en 17,7 cpm/ μ Ci. De meetwaarden waren significant hoger dan van de groep normale personen ($P_w < 0.0001$). Van de 22 patiënten met een monoarticulaire arthritis hadden twee klinisch ontstoken kniegewrichten meetwaarden beneden 70 cpm/ μ Ci. De patiënt met de waarde 51,5 was lijdende aan de ziekte van Reiter. De patiënt had matige pijn aan deze knie en bij onderzoek werd er geringe warmte en zwelling (beide klasse 1) vastgesteld. De waarde 60,7 cpm/ μ Ci werd gevonden bij een patiënt met een reumatoïde arthritis met pijn en bij onderzoek was er een zwelling en in het gewricht een hydrops (klasse 2) aantoonbaar.

De ^{99m}Tc -opname 2 $\frac{3}{4}$ minuut na intraveneuze injectie bij 24 patiënten met een dubbelzijdige arthritis bedroeg in de 48 kniegewrichten gemiddeld 96,1 cpm/ μ Ci met een standaardafwijking van 28,7. De meetwaarden waren significant hoger dan bij de normale personen ($P_w < 0.0001$), van deze 48 kniegewrichten hadden er drie een waarde beneden de

70 cpm/ μ Ci. Het betreft hier twee patiënten lijdende aan een reumatoïde arthritis en één aan een lupus erythematosus disseminatus bij wie de klinische parameters warmte en zwelling beide of één van beide slechts in geringe mate aanwezig waren.

In figuur 10 zijn de meetwaarden op het plateau van normale personen en de patiënten met een enkelzijdige en dubbelzijdige arthritis genoteerd. In tegenstelling tot de 22 metingen na 2¾ minuut zijn er 19 waarden van de patiënten met een enkelzijdige arthritis verricht. Het gemiddelde

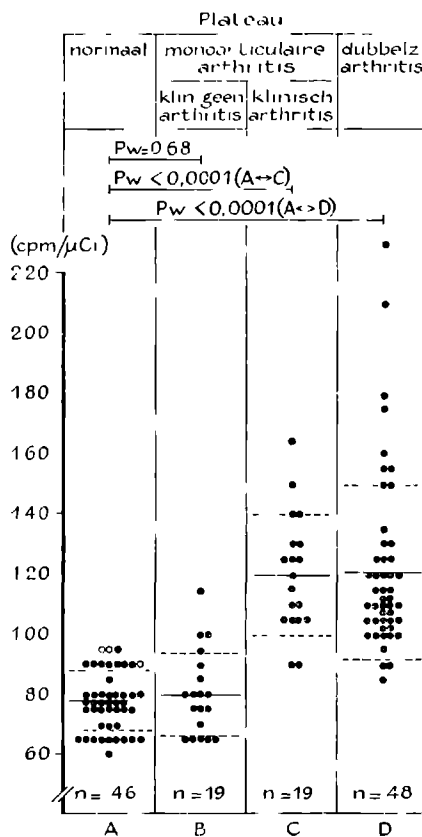


Fig. 10. Vergelijking van de radioactiviteit gemeten boven de kniegewrichten op het plateau na toediening van 200 μ Ci 99m Tc intraveneus, voorafgegaan door één uur rust, bij 23 normale personen, 19 patiënten met een monoarticulaire en 24 patiënten met een dubbelzijdige arthritis.

O = personen met momenteel knieklachten.

(79,8 cpm/ μ Ci) van de klinisch niet ontstoken gewrichten van de patiënten met een enkelzijdige arthrititis wijkt weinig af van dat bij de normale controles (gem. 77,3). De overschrijdingskans, berekend met de toets van Wilcoxon voor twee steekproeven was 0,68. Evenals na 2 $\frac{3}{4}$ minuut waren er op het plateau ook vier meetwaarden hoger dan de bovengrens

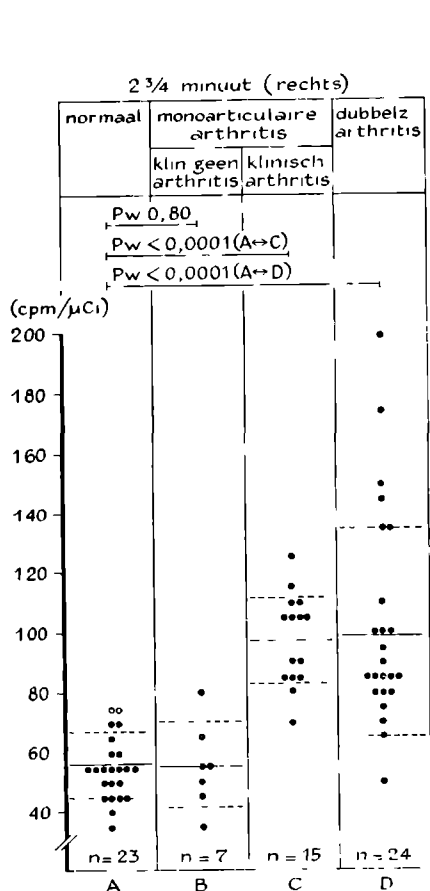


fig. 11

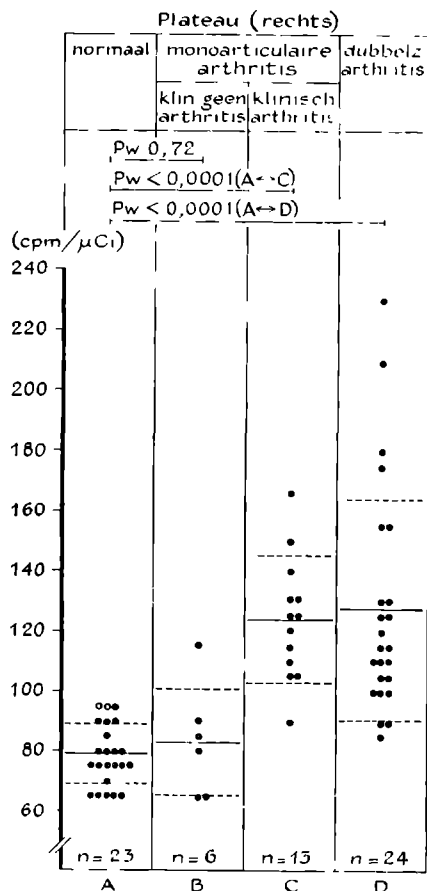


fig. 12

Fig. 11. Vergelijking van de radioactiviteit gemeten boven de rechter kniegewrichten 2 $\frac{3}{4}$ minuut na intraveneuze injectie van 200 μ Ci 99m Tc bij 23 normale personen, 22 patiënten met een monoarticulaire arthrititis (15 patiënten arthrititis van de rechter knie) en 24 patiënten met een dubbelzijdige arthrititis.

Fig. 12. Vergelijking van de radioactiviteit boven de rechter kniegewrichten, na intraveneuze injectie van 200 μ Ci 99m Tc op het plateau gemeten bij 23 normale personen, 19 patiënten met een monoarticulaire arthrititis (13 patiënten arthrititis van de rechter knie) en 24 patiënten met een dubbelzijdige arthrititis.

van de normaalwaarden (90 cpm/ μ Ci). Van de enkelzijdige arthritiden hadden twee ontstoken knieën meetwaarden beneden de 90 cpm/ μ Ci. In de groep patiënten met een dubbelzijdige arthritis was er één kniegewricht met waarden beneden 90 cpm/ μ Ci. Zoals in de lijn van de verwachting ligt, werd bij dit gewricht ook na 2 $\frac{3}{4}$ minuut de laagste waarde gevonden. De ^{99m}Tc -opname van de ontstoken gewrichten bij de patiënten met een enkelzijdige en dubbelzijdige arthritis was significant hoger dan bij de groep normale personen ($P_w < 0.0001$).

Een overzicht van de meetwaarden van de rechter en linker knie afzonderlijk, 2 $\frac{3}{4}$ minuut na intraveneuze injectie, wordt in de figuren

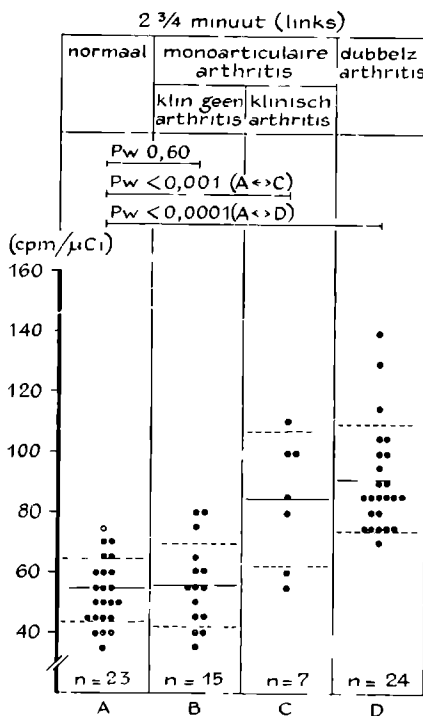


fig. 13

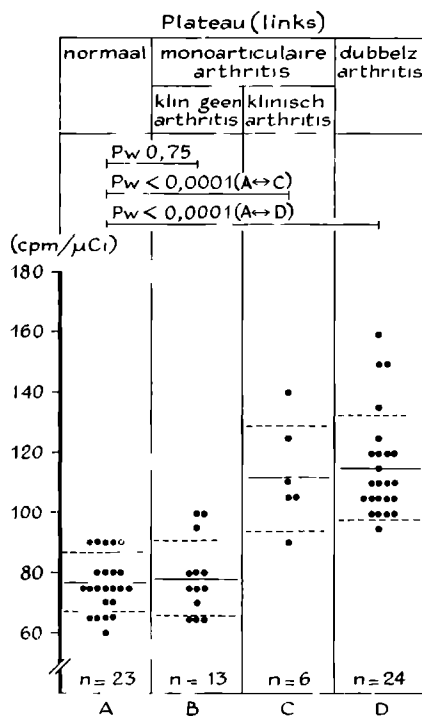


fig. 14

Fig. 13. Vergelijking van de radioactiviteit gemeten boven de linker kniegewrichten, 2 $\frac{3}{4}$ minuut na intraveneuze injectie van 200 μ Ci ^{99m}Tc , bij normale personen, 22 patiënten met een monoarticulaire arthritis (7 patiënten arthritis van de linker knie) en 24 patiënten met een dubbelzijdige arthritis.

Fig. 14. Vergelijking van de radioactiviteit boven de linker knieën, na intraveneuze injectie van 200 μ Ci ^{99m}Tc - gemeten op het plateau, bij 23 normale personen, 19 patiënten met een monoarticulaire arthritis (6 patiënten arthritis van linker knie) en 24 patiënten met een dubbelzijdige arthritis.

Bij 22 patiënten met een monoarticulaire arthritis bleek vaak de rechter knie ontstoken, nl. in 15 gevallen. De ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ minuut van de klinisch niet ontstoken gewrichten van de patiënten met een enkelzijdige arthritis werd voor de rechter en linker knie afzonderlijk, met de meetwaarden bij de normale personen vergeleken (respectievelijk $P_w = 0,80$, $P_w = 0,60$). De meetwaarden na $2\frac{3}{4}$ minuut van de rechter en linker ontstoken gewrichten van de enkelzijdige arthritiden hadden een gemiddelde van respectievelijk 97,3 en 84,7 en een standaarddeviatie van respectievelijk 14,4 en 22,2. Er was geen significant verschil tussen rechts en links ($P_{t_2} = 0,12$). Op het plateau bedroeg het gemiddelde rechts 124,2 en links 116,0 en de standaarddeviatie rechts 20,9 en links 15,8. Er was geen significant verschil tussen rechts en links ($P_{t_2} > 0,20$). Bij de dubbelzijdige arthritiden was het gemiddelde na $2\frac{3}{4}$ minuut rechts 98,7 en links 91,2 en de standaarddeviatie rechts 36,0 en links 17,6 cpm/ μCi . Op het plateau bedroeg het gemiddelde rechts 129,1 en links 115,2 en de standaarddeviatie rechts 39,0 en links 19,0. De meetwaarden van deze ontstoken rechter en linker kniegewrichten waren significant hoger dan van de normale kniegewrichten ($P_w < 0.0001$).

In verband met het geringe verschil tussen de meetwaarden van de rechter en linker knie wordt om praktische redenen in het vervolg geen onderscheid meer tussen de rechter en linker knie gemaakt.

Tab. XVI.

FREKWENTIE VAN DE KLINISCHE KENMERKEN BIJ GEWRICHTSONTSTEEKINGEN VAN DE KNIEËN BIJ 22 PATIËNTEN MET EEN MONOARTICULAIRE ARTHRITIS.

zwellings	21
warmte	21
pijn	20
drukpijn	15
hydrops	11
bewegingsbeperking	8
flexiecontractuur	4

FREKWENTIE VAN DE KLINISCHE KENMERKEN BIJ GE-
WRICHTSONTSTEEKINGEN VAN DE KNEIËN BIJ 24 PATIËNTEN
MET EEN DUBBELZIJDIGE ARTHRITIS.

zwellings	47
warmte	46
pijn	40
hydrops	39
drukpijn	26
bewegingsbeperking	7
flexiecontractuur	5

6. *Vergelijking van de ^{99m}Tc -opname in de kniegewrichten met verschillende klinische parameters*

Voor het ^{99m}Tc -onderzoek werden verschillende klinische parameters van de kniegewrichten in klassen (0 - 3) genoteerd (zie hoofdstuk IV, par. 2). De frekwentie van het voorkomen van deze parameters bij de enkelzijdige en dubbelzijdige arthritiden wordt in tabel XVI en XVII getoond. Het aantal patiënten met score 2 en 3 was bij iedere klinische parameter zo gering dat ten behoeve van de statistische bewerking deze klassen tot één groep werden verenigd. Dit geldt zowel ten aanzien van de groep met enkelzijdige als die met dubbelzijdige knieaandoening. Een overzicht van de ^{99m}Tc -opname bij 2¾ minuut en op het plateau voor patiënten met een enkelzijdige of dubbelzijdige artritis, ingedeeld naar warmte categorieën is weergegeven in figuur 15 en 16. In deze paragraaf wordt de controlegroep steeds gevormd door de klinisch niet aangetaste gewrichten van de patiënten met een monoarticulaire artritis, omdat eventuele invloeden van het ziekteproces op de meetwaarden ook bij deze controles tot uitdrukking komen. De meetwaarden van de controlegroep na 2¾ minuut en op het plateau, vertoonden vergeleken met de ^{99m}Tc -opname bij de enkel- en dubbelzijdige arthritiden met een warmte klasse 1, zowel bij de enkelzijdige als bij de dubbelzijdige arthritiden een zeer significant verschil na 2¾ minuut en op het plateau. Bij de patiënten met een monoarticulaire artritis bestond er tussen klasse 1 enerzijds en 2 en 3 anderzijds voor de 2¾ minuut opname een aanduiding voor een significant verschil en voor de plateauwaarde een

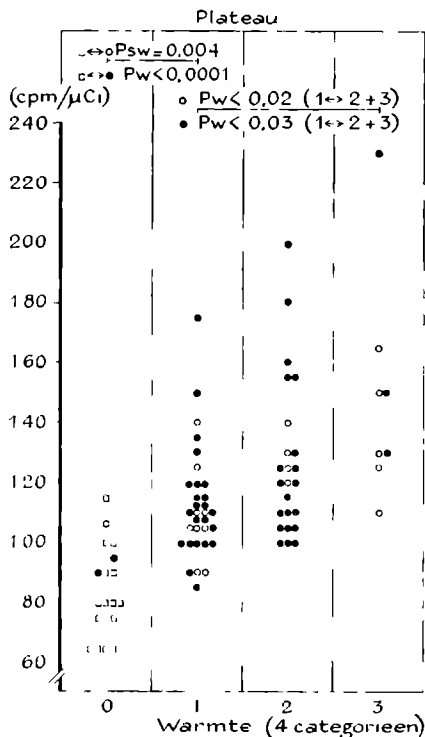


fig. 15

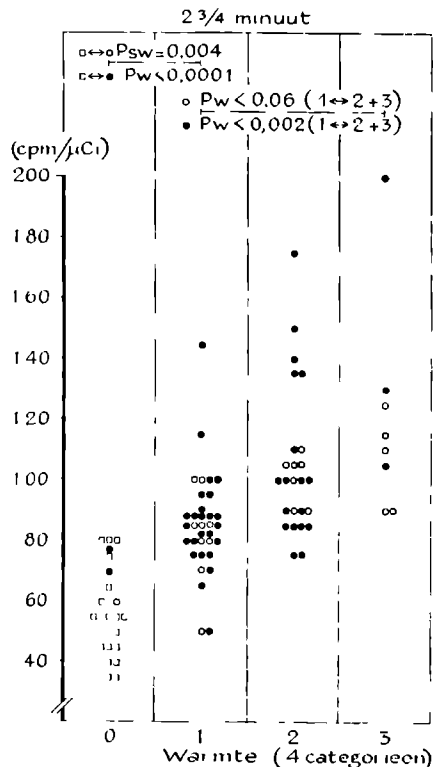


fig. 16

Fig. 15. De ^{99m}Tc -opname gemeten na 2 3/4 minuut, ingedeeld naar warmte categorieën bij 22 patiënten met een enkelzijdige arthritiden en 24 met een dubbelzijdige arthritiden.

◻ = controle (niet ontstoken gewrichten bij enkelzijdige arthritiden)
○ = ontstoken (enkelzijdig) ● = dubbelzijdig

Fig 16. De ^{99m}Tc -opname gemeten op het plateau, ingedeeld naar warmte categorieën bij 19 patiënten met een enkelzijdige arthritiden en 24 met een dubbelzijdige arthritiden.

◻ = controle (niet ontstoken gewrichten bij enkelzijdige arthritiden)
○ = ontstoken (enkelzijdig) ● = dubbelzijdig

significant verschil. Wat betreft de dubbelzijdige arthritiden was het verschil tussen klasse 1 enerzijds, 2 en 3 anderzijds voor de 2 3/4 minuten-waarde zeer significant en op het plateau significant.

Een overzicht van de meetwaarden bij 2 3/4 minuut en op het plateau voor patiënten met een enkelzijdige of dubbelzijdige arthritiden, ingedeeld naar zwelling categorieën, toont figuur 17 en 18. De meetwaarden in

de groep met zwelling klasse 1 werden vergeleken met de ^{99m}Tc -opname van de controlegroep. Ten opzichte van de controlegroep bleek een zeer significante hogere waarde zowel bij de monoarticulaire als bij de dubbelzijdige arthritiden. Bij de patiënten met een monoarticulaire arthritis bestond er tussen klasse 1 enerzijds, 2 en 3 anderzijds voor de $2\frac{3}{4}$ minuten-waarde en op het plateau geen significant verschil. Ten aanzien van de dubbelzijdige arthritiden was het verschil tussen

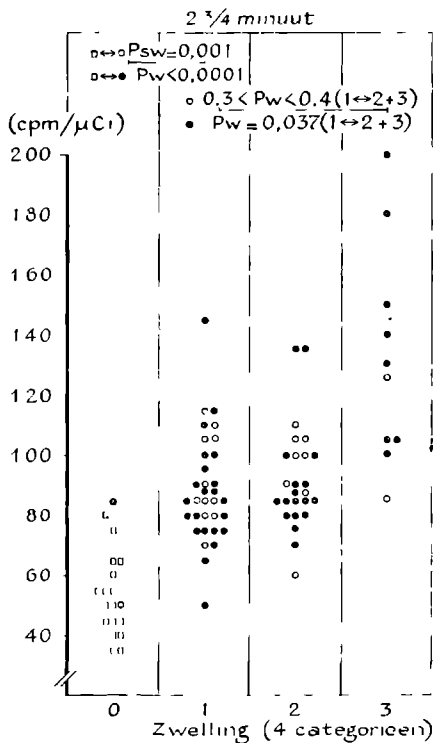


fig. 17

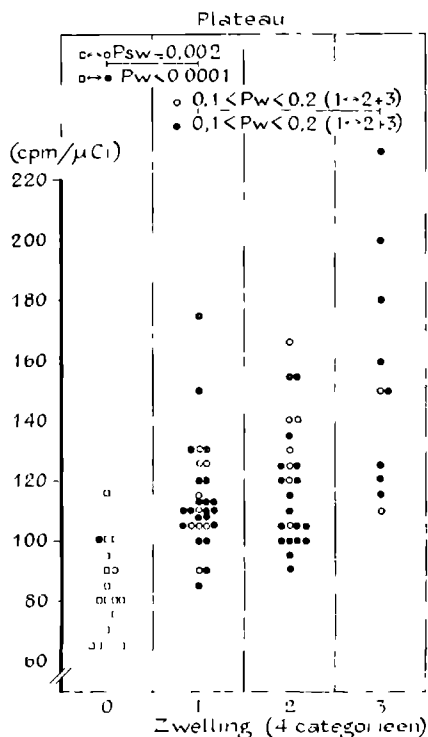


fig. 18

Fig. 17. De ^{99m}Tc -opname gemeten na $2\frac{3}{4}$ minuut, ingedeeld naar zwelling categorieën bij 22 patiënten met een enkelzijdige arthritis en 24 met een dubbelzijdige arthritis.

□ = controle (niet ontstoken gewrichten bij enkelzijdige arthritiden)
 O = ontstoken (enkelzijdig) ● = dubbelzijdig

Fig. 18. De ^{99m}Tc -opname gemeten op het plateau, ingedeeld naar zwelling categorieën bij 19 patiënten met een enkelzijdige arthritis en 24 met een dubbelzijdige arthritis.

□ = controle (niet ontstoken gewrichten bij enkelzijdige arthritiden)
 O = ontstoken (enkelzijdig) ● = dubbelzijdig

klasse 1 enerzijds, 2 en 3 anderzijds voor de 2¾ min. opname significant en voor de plateau waarde niet significant.

Een overzicht van de meetwaarden bij 2¾ minuut en op het plateau voor patiënten met een enkelzijdige of dubbelzijdige artritis, ingedeeld naar pijn categorieën is weergegeven in figuur 19 en 20. De meetwaarden bij patiënten met een pijn klasse 1 werden vergeleken met de ^{99m}Tc-opname van de controlegroep. Hiertussen bestond bij de monoarticulaire arthritiden bij 2¾ minuut een significant verschil en bij de plateau-

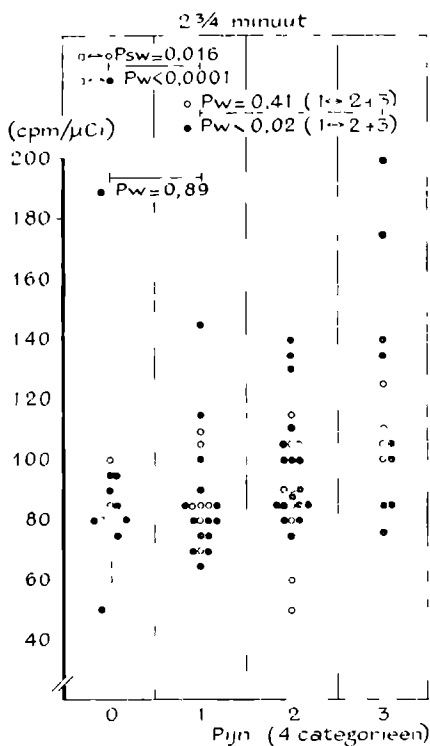


fig. 19

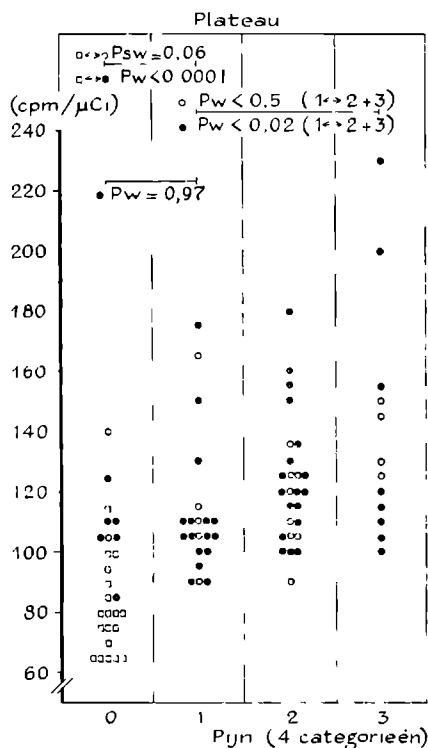


fig. 20

Fig. 19. De ^{99m}Tc-opname gemeten na 2¾ minuut, ingedeeld naar pijn categorieën bij 22 patiënten met een enkelzijdige artritis en 24 met een dubbelzijdige artritis.

□ = controle (niet ontstoken gewrichten bij enkelzijdige arthritiden)

O = ontstoken (enkelzijdig)

● = dubbelzijdig

Fig. 20. De ^{99m}Tc-opname gemeten op het plateau, ingedeeld naar pijn categorieën bij 22 patiënten met een enkelzijdige artritis en 24 met een dubbelzijdige artritis.

□ = controle (niet ontstoken gewrichten bij enkelzijdige arthritiden)

O = ontstoken (enkelzijdig)

● = dubbelzijdig

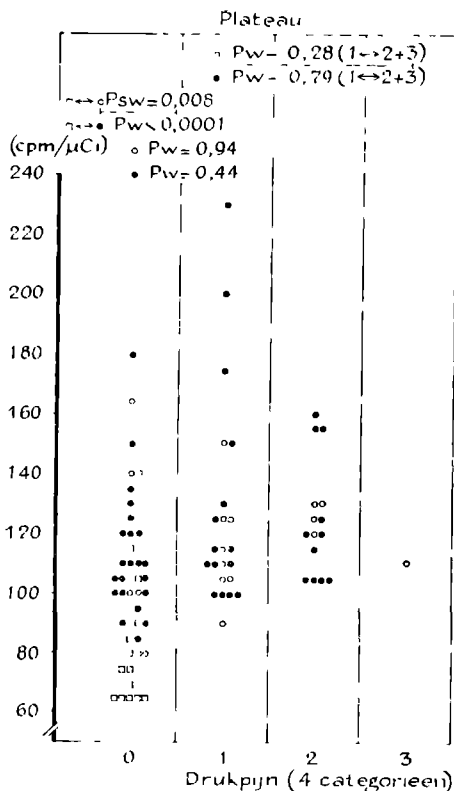


fig. 21

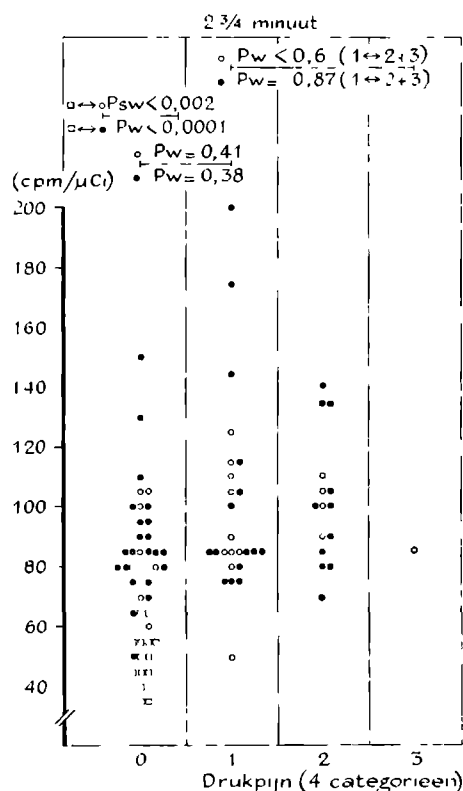


fig. 22

Fig. 21. De ^{99m}Tc -opname gemeten na 2 3/4 minuut, ingedeeld naar drukpijn categorieën bij 22 patiënten met een enkelzijdige en 24 met een dubbelzijdige arthrititis.

□ = controle (niet ontstoken gewrichten bij enkelzijdige arthritiden)
○ = ontstoken (enkelzijdig) ● = dubbelzijdig

Fig. 22. De ^{99m}Tc -opname gemeten op het plateau, ingedeeld naar drukpijn categorieën bij 22 patiënten met een enkelzijdige en 24 met een dubbelzijdige arthrititis.

□ = controle (niet ontstoken gewrichten bij enkelzijdige arthritiden)
○ = ontstoken (enkelzijdig) ● = dubbelzijdig

waarde een aanduiding voor een significant verschil. De dubbelzijdige arthritiden hadden na 2 3/4 minuut en op het plateau een zeer significant hogere Tc-opname t.o.v. de controlegroep. Bij de patiënten met een monoarticulaire arthrititis bestond er tussen klasse 1 enerzijds, 2 en 3 anderzijds voor de 2 3/4 minuten-opname en op de plateau-waarde geen significant verschil. Ten aanzien van de dubbelzijdige

arthritiden was het verschil tussen klasse 1 enerzijds, 2 en 3 anderzijds zowel voor de 2¾ minuten-opname en voor de plateauwaarde significant.

Drukpijn op de mediale gewrichtsspleet kwam maar bij 15 van de 22 patiënten met een monoarticulaire arthritis en bij 26 van de 48 kniegewrichten van de patiënten met een dubbelzijdige arthritis voor (tabel XVI en XVII). Een overzicht van de ^{99m}Tc-opname na 2¾ minuut en op het plateau bij patiënten met een enkelzijdige of dubbelzijdige arthritis, ingedeeld naar drukpijn-categorieën is weergegeven in figuur 21 en 22. De meetwaarden van de controlegroep werden vergeleken met die van de klinisch ontstoken gewrichten met drukpijn klasse 0, respectievelijk bij de monoarticulaire en dubbelzijdige arthritiden. Er was na 2¾ minuut en op het plateau tussen de controlegroep en de groep met drukpijn 0 een zeer significant verschil. Bij de ontstoken gewrichten van de patiënten met een monoarticulaire arthritis bestond er tussen klasse 0 enerzijds en 1 anderzijds voor de 2¾ minuten-opname en op het plateau geen significant verschil. Ten aanzien van de dubbelzijdige arthritiden was dit evenmin significant. Het verschil van de meetwaarden bij de patiënten met een enkelzijdige of dubbelzijdige arthritis met klasse 1 enerzijds, 2 en 3 anderzijds was ook niet significant na 2¾ minuut en op het plateau.

Hydrops werd bij de helft van de patiënten met een enkelzijdige en in 39 van de 48 kniegewrichten met een dubbelzijdige arthritis vastgesteld. Een overzicht van de ^{99m}Tc-opname na 2¾ minuut en op het plateau voor patiënten met een enkelzijdige of dubbelzijdige arthritis, ingedeeld naar hydrops-categorieën is weergegeven in figuur 23 en 24. De meetwaarden van de controlegroep werden vergeleken met de ^{99m}Tc-opname van de klinisch ontstoken gewrichten met hydrops klasse 0, respectievelijk bij patiënten met de enkelzijdige en dubbelzijdige arthritiden. Er bestond een zeer significant verschil na 2¾ minuut en op het plateau. Bij de patiënten met een monoarticulaire arthritis werd er tussen 0 enerzijds en 1 anderzijds voor de 2¾ minuut en op het plateau geen significant verschil gevonden. Ten aanzien van de dubbelzijdige arthritiden werden na 2¾ minuut en op het plateau ook geen significante verschillen gevonden tussen de groepen met respectievelijk hydrops klasse 0 en 1. Het verschil van de meetwaarden bij de patiënten met een dubbelzijdige arthritis met klasse 1 enerzijds, 2 en 3 anderzijds was zowel na 2¾ minuut als op het plateau wel significant. Twee patiënten hadden wat de klinische parameters van de kniegewrichten betreft een hydrops met een zwelling van het gewricht, doch overigens waren er geen kenmerken van een ontsteking aanwezig. De meetwaarden na 2¾ minuut bedroegen bij deze twee patiënten resp. 60,7 en 69,9;

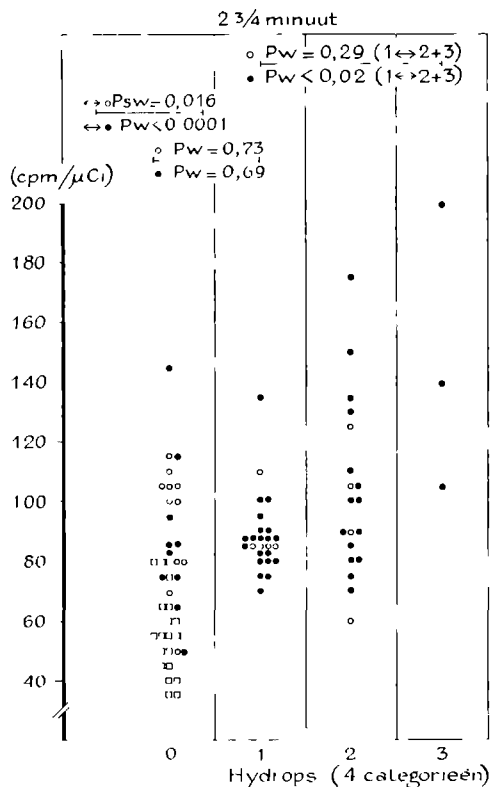


fig. 23

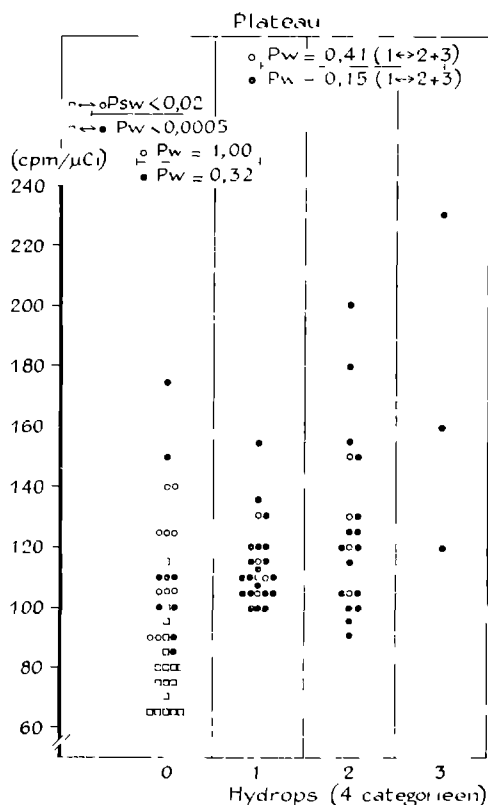


fig. 24

Fig. 23. De ^{99m}Tc -opname gemeten na 2 3/4 minuut, ingedeeld naar hydrops categorieën bij 22 patiënten met een enkelzijdig en 24 met een dubbelzijdige artritis.

□ = controle (niet ontstoken gewrichten bij enkelzijdige artritis)

O = ontstoken (enkelzijdig)

● = dubbelzijdig

Fig. 24. De ^{99m}Tc -opname gemeten op het plateau, ingedeeld naar hydrops categorieën bij 22 patiënten met een enkelzijdige en 24 met een dubbelzijdige artritis.

□ = controle (niet ontstoken gewrichten bij enkelzijdige artritis)

O = ontstoken (enkelzijdig)

● = dubbelzijdig

deze waarden liggen onder de bovengrens van de normaalwaarden (70 cpm/ μCi). De plateauwaarden respectievelijk 91,3 en 102,8 lagen boven de 90 cpm/ μCi (bovengrens van de normaalwaarden). Deze twee waarnemingen suggereren dat uitsluitend een hydrops, zonder warmte of pijn geen aanleiding behoeft te geven voor een verhoogde meetwaarde, althans kort na de intraveneuze injectie van ^{99m}Tc -pertechnetaat.

7. *Vergelijking van de meetwaarden van de kniegewrichten en de onderbenen*

Metingen van het onderbeen, 20 cm onder de mediale gewrichtsspleet werden in aansluiting aan het knieonderzoek nl. 30 tot 35 minuten na de injectie verricht om de bruikbaarheid als referentiepunt na te gaan. Zoals reeds vermeld, werden patiënten met claudicatio intermittens klachten en varicosis van de onderbenen uitgesloten. In tabel XII worden de meetwaarden bij verschillende groepen personen voor het rechter en linker onderbeen afzonderlijk getoond. Het gemiddelde en de spreidingsbreedte bij patiënten met ontstoken gewrichten was meestal groter dan bij normale personen. Bij de normale personen werd een correlatie tussen de metingen van de kniegewrichten en de onderbenen gevonden; deze waren ten aanzien van de $2\frac{3}{4}$ minuten-waarde rechts niet en links wel significant (Fig. 7 en 8) en op het plateau beide niet significant (rechts $r_p = 0,36$ en links $r_p = 0,45$). Bij de klinisch niet ontstoken gewrichten van de patiënten met een monoarticulaire arthritis lag de korrelatie-coëfficiënt ongeveer in dezelfde orde van grootte, wat de $2\frac{3}{4}$ minuten-waarde betreft, als bij de normale personen. Er bestond geen relatie tussen de plateauwaarden van de knie en de meetwaarden van het onderbeen. Ten aanzien van de ontstoken gewrichten bij de enkelzijdige arthritiden was na $2\frac{3}{4}$ minuut en de plateauwaarde geen significante relatie aantoonbaar. Bij de dubbelzijdige arthritiden was er tussen de meetwaarden van de rechter knie en het rechter onderbeen na $2\frac{3}{4}$ minuut en op het plateau (beide r_p 0,39; $0,05 < Pr < 0,1$) een aanwijzing voor een relatie. Wat de linker knie betreft was er zowel na $2\frac{3}{4}$ minuut ($r_p = 0,15$; $Pr > 0,50$) als op het plateau ($r_p = 0,12$; $Pr > 0,50$) geen significant verschil.

8. *Radioaktiviteits-metingen in het bloed vergeleken met de metingen in het synoviaalvocht bij drie patiënten*

Bij drie patiënten werden ± 10 , 20, 30 en 60 minuten en bij één van hen bovendien nog 1, 2, 3, 4, 5, 7 en 15 minuten na de intraveneuze injectie van ongeveer 200 $\mu\text{Ci}^{99m}\text{Tc}$ bloed en synoviaalvocht afgenomen en de radioactiviteit bepaald (figuur 25). In verband met bloedbijmenging in de monsters synoviaalvocht, afgenomen 30 en 60 minuten na de intraveneuze injectie, kwamen deze meetwaarden bij één patiënt te vervallen. Op de gebruikelijke manier werd een spuit met $\pm 200 \mu\text{Ci}^{99m}\text{Tc}$ klaargemaakt. Nadat de activiteit hiervan met een NaJ kristal was gemeten werd 4/5 gedcelte bij de patiënt geïnjecteerd. Het resterende deel werd opnieuw gemeten na aanvulling tot het oorspronkelijke volume.

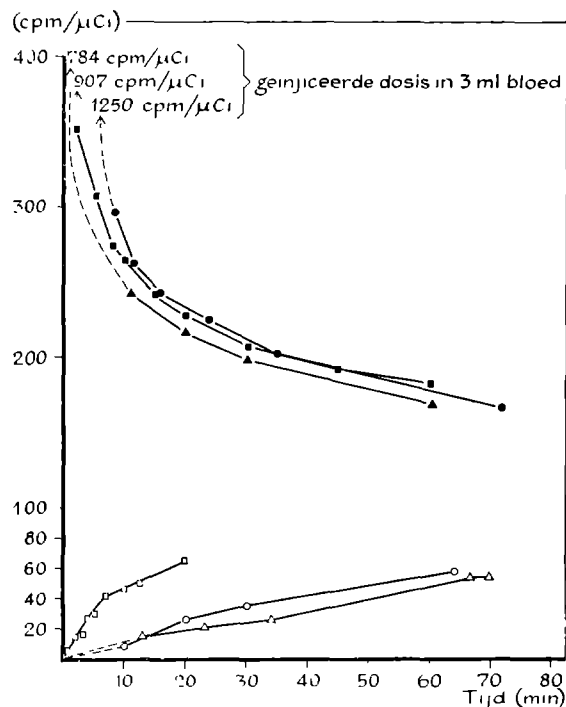


fig. 25

Fig. 25. Metingen van de radioactiviteit in het bloed en het synoviaalvocht na intraveneuze toediening van ^{99m}Tc -pertechnetaat bij 3 patiënten met een gonarthrit. (●, ■, ▽ bloed; ○, □, ▽ synoviaalvocht)

Hierna werd dit achtergehouden deel tot 200 ml aangevuld en als standaard bij de metingen van het bloed en synoviaalvocht gebruikt. Uit bovengenoemde metingen werd de toegediende dosis bepaald en met behulp van het bloedvolume (via een nomogram afhankelijk van lengte en gewicht berekend) kon de activiteit in 3 ml bloed op het moment van injectie worden berekend. De activiteitsmetingen in 3 ml bloed werd gedurende 0,2 minuut en van het synoviaalvocht gedurende 10 minuten verricht, waarvoor van een put-kristal werd gebruikgemaakt. De blanco activiteit werd bepaald door 3 ml bloed, afgenomen voorafgaande aan de intraveneuze injectie gedurende 30 minuten te tellen; deze bedroeg met genoemde put-kristal 150 cpm. In 3 ml bloed werden waarden gevonden, die varieerden van 20-40% van de activiteit aanwezig op het moment van de injectie gemeten in 3 ml bloed.

Tevens vonden metingen boven de kniegewrichten plaats. Bij twee van hen bedroegen de meetwaarden van de gepunteerde knieën $2\frac{3}{4}$ minuut na intraveneuze injectie boven het gewricht 60,7 en 69,9 cpm/ μ Ci en op het plateau 91,3 en 102,8 cpm/ μ Ci. Wat de klinische parameters betreft hadden deze twee patiënten uitsluitend een hydrops en zwelling. De meetwaarden van de derde patiënt zowel na $2\frac{3}{4}$ minuut als op het plateau waren hoger dan van de twee andere patiënten. Ook werden er hogere waarden in het synoviaalvocht gevonden. Laatstgenoemde patiënt had behalve een forse hydrops, een duidelijke warmte en veel pijn als uiting van een actieve gonarthritis. In het bloed was er gedurende ± 20 minuten na de intraveneuze injectie een zeer snelle daling van de radioactiviteit. Dit is een gevolg van de verdeling over extravasculaire ruimten en stapeling in de verschillende organen o.a. schildklier, speekselklieren en maag. Er was een geleidelijke toename van de radioactiviteit in het synoviaalvocht. Reeds één minuut na de intraveneuze injectie van ^{99m}Tc kon activiteit in het synoviaalvocht worden aangetoond. Hoewel er telkens 5 - 10 ml synoviaalvocht werd verwijderd was er geen merkbare verandering in de telopbrengst boven de kniegewrichten te zien. Ondanks dat 20 tot 30 minuten na de intraveneuze injectie het plateau van de ^{99m}Tc -opname in het kniegewricht werd bereikt, was er nog steeds enerzijds een stijging van de radioactiviteit in het synoviaalvocht en anderzijds een daling in het bloed.

9. *Beschouwing en conclusies*

De ^{99m}Tc -pertechnetaatopname in het kniegewricht werd na intraveneuze injectie van $\pm 200 \mu\text{Ci}$ bij een groep normale personen bepaald. De invloed, die inspanning op de gemeten telopbrengst had, maakte het invoeren van een rustperiode voorafgaande aan het onderzoek noodzakelijk. Bovendien bleek correctie op de ingespoten dosis, in verband met variatie van deze dosis, nodig. Na deze correcties werd een redelijk goede reproduceerbaarheid gevonden. Metingen kort, na $2\frac{3}{4}$ minuut, en laat, op het plateau verricht, gaven ten aanzien van de ontstekingsactiviteit een vergelijkbare informatie (figuur 26). De belasting van het onderzoek voor de patiënt met knieklachten was bij metingen gedurende ± 4 minuten in aansluiting aan de injectie minimaal, en voor het laboratorium weinig tijdrovend. Op grond hiervan werd in het vervolg uitsluitend de $2\frac{3}{4}$ minuten-waarde als parameter voor de ontstekingsactiviteit gebruikt.

In het synoviaalvocht werd reeds één minuut na de intraveneuze injectie radioactiviteit aangetoond. Dit zou er op wijzen, dat diffusie

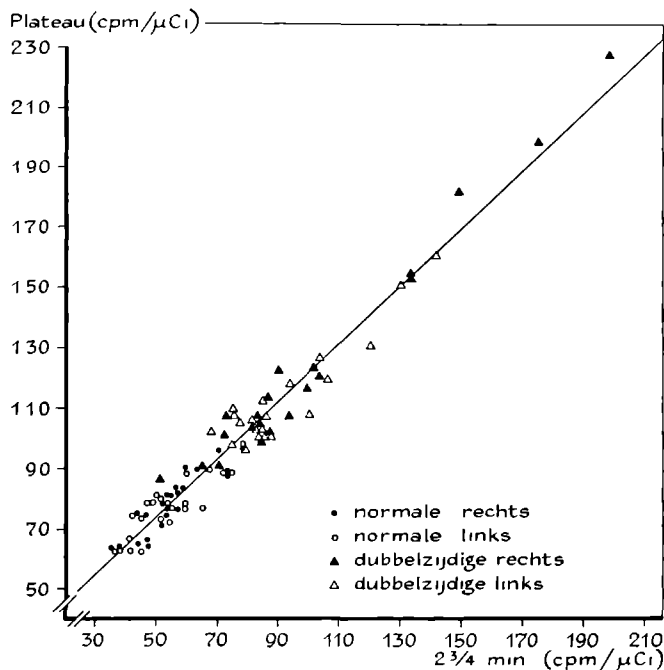


Fig. 26. Verband tussen de ^{99m}Tc -opname in het kniegewricht $2\frac{3}{4}$ minuut en op het plateau na intraveneuze injectie van $200\ \mu\text{Ci}$ ^{99m}Tc bij 23 normale personen en 21 patienten met een dubbelzijdige arthritis. Aangegeven is de regressielijn $y = 0.97x + 25.45$. De korrelatie coëfficiënt is 0.98 $p < 0.001$.

vanuit de synoviale vaten ondanks de binding van ^{99m}Tc -pertechnetaat aan eiwit (Perrin c.s. 1972, Hays en Green 1972) toch spoedig na de injectie optreedt. Bij twee onderzochte patiënten waren wat het onderzochte kniegewricht betreft, uitsluitend de klinische parameters hydrops en zwelling aantoonbaar. De derde patiënt had een ernstige synovitis, waarbij in het synoviaalvocht hogere meetwaarden van de radioactiviteit dan bij de twee andere patiënten werden gevonden. Enerzijds kan men aannemen dat bij grotere ontstekingsactiviteit de permeabiliteit van de synoviale vaten toeneemt, anderzijds is het mogelijk dat de diffusie van het pertechnetaat toeneemt bij grotere doorbloeding. De metingen in het synoviaalvocht zouden nooit dezelfde waarde bereiken als in het bloed (Hays en Green 1972). Onze eigen waarnemingen sluiten hierbij aan.

Een referentiepunt binnen de te onderzoeken persoon konden wij met de gebruikte apparatuur niet vinden. Het hart en de blaas werden door Rekonen c.s. (1974) gebruikt. De meetwaarden boven het hart bij de door ons gebruikte apparatuur veranderden reeds bij minimale standverandering van de collimatoren. Bovendien vindt waarschijnlijk absorptie van ^{99m}Tc in het vetweefsel boven het hart of blaas plaats, waardoor de meting door de subcutane vetlaag van de patiënt beïnvloed wordt. Aanvankelijk leek het onderbeen mogelijk bruikbaar. Er werd echter geen significante korrelatie tussen de meetwaarden van de kniegewrichten en van de onderbenen bij de controlepersonen gevonden, behalve bij de metingen na $2\frac{3}{4}$ minuut van de linker knie. Correctie van de meetwaarden van de kniegewrichten met de meetwaarden van de onderbenen leverde, in vergelijking met uitsluitend correctie voor de ingespoten dosis, geen duidelijke verbetering van de standaarddeviatie van de meetwaarden op. Op grond van bovengenoemde en praktische redenen en de overweging dat de meetwaarden door ongekende oorzaken o.a. door kuitcysten, rupturering van de Bakerse cysten als ook door funktionele stoornissen van de vaatvoorziening van de onderbenen kunnen worden beïnvloed, werd besloten het onderbeen niet als referentiepunt te gebruiken.

In de groep patiënten, bij wie geen klinische ontstekingsactiviteit van de kniegewrichten aantoonbaar was, doch die wel klachten van andere gewrichten hadden, waren er twee gewrichten met een verhoogde ^{99m}Tc -opname, $2\frac{3}{4}$ minuut na intraveneuze injectie. Eén hiervan had 27 maanden voor het onderzoek ^{198}Au intra-articulair toegediend gekregen terwijl de andere patiënt drie jaar tevoren een operatieve synovectomie van de desbetreffende knie had ondergaan. De verhoogde ^{99m}Tc -opname zou dus kunnen wijzen op — geringe — ontstekingsactiviteit, die overigens niet aantoonbaar is. Hierop zal nader worden ingegaan in hoofdstuk VII, par. 5.

De meetwaarden gevonden bij normale personen vertoonden ten opzichte van die, bij de monoarticulaire en dubbelzijdige arthritiden maar een kleine overlap zowel $2\frac{3}{4}$ minuut na intraveneuze injectie als op het plateau. Het ^{99m}Tc -perfusie-onderzoek biedt op grond van deze gegevens dus hoopvolle perspectieven op een subjectieve kwantificering van ontstekingen in het kniegewricht. Uit de in dit hoofdstuk aangegeven resultaten blijkt dat de mate waarin de ^{99m}Tc -opname in ontstoken kniegewrichten verhoogd is, duidelijk gekorreleerd is aan de — semi-kwantitatief en subjectief vastgestelde — mate waarin de ontstekingskenmerken, warmte, pijn en zwelling, aanwezig zijn. Hydrops alléén blijkt niet noodzakelijkerwijs met verhoogde Technetium-perfusie ge-

paard te gaan. Van de genoemde ontstekingskenmerken bleek de mate van periarticulaire warmte het meest overeen te komen met de uitslag van het ^{99m}Tc -perfusieonderzoek. De „plateauwaarde” van de Technetium-perfusie bleek in dit opzicht niet beter dan de $2\frac{3}{4}$ minuten-waarde. Om praktische redenen moet aan laatstgenoemde de voorkeur gegeven worden.

VERGELIJKING VAN DE ^{99m}Tc -OPNAME, HET HISTOLOGISCHE
ONDERZOEK VAN DE SYNOVIA EN VERSCHILLENDE
KLINISCHE PARAMETERS BIJ PATIENTEN MET
KNEIEKLACHTEN

1. Inleiding

Het vergelijken van de ^{99m}Tc -opname, gemeten in het kniegewricht met de verschillende klinische parameters zoals deze in hoofdstuk V, par. 5, zijn besproken, stuit op het bezwaar, dat de laatstgenoemde subjectief zijn. Opvallend, hoewel in de lijn der verwachting liggend, is dat de patiënten met gewrichtsklachten, als voornaamste of enig symptoom, meestal pijn aangeven. Gewrichtspijn kan echter ook door vele andere oorzaken dan een ontsteking van de synovia ontstaan. Bij een aantal patiënten is de aanwezigheid van een ontsteking, met de parameters, die ons hiervoor ten dienste staan, niet met zekerheid te constateren. Een bruikbare objectieve kwantitatieve graadmeter van de ontstekings-activiteit zou wellicht tevens kunnen dienen als diagnostische methode voor het aantonen van gewrichtsontstekingen. Vaatveranderingen, zoals beschreven in hoofdstuk I, par. 2, kunnen volgens verschillende auteurs reeds in een vroeg stadium bij chronische polyarthritiden optreden. (Kulka 1964, Schumacher en Kitridou 1972 en Fassbender 1975). Meetmethoden die deze vaatveranderingen kunnen signaleren, zouden mogelijk een hulpmiddel kunnen zijn bij het stellen van de diagnose arthritis. Van het in ons onderzoek gebruikte ^{99m}Tc -pertechnetaat wordt na intraveneuze toediening bij een arthritis een verhoogde opname in het gewricht gezien, ten opzichte van een overeenkomstig normaal gewricht. De oorzaak van genoemde verhoogde ^{99m}Tc -opname in het gewricht is zowel de toegenomen perfusie — ten gevolge van de proliferatie van de kleine en middelgrote vaten — als wellicht ook de vermeerderde diffusie, veroorzaakt door lesies aan de endotheelcellen van de capillairen en venulae. Volgens Brånemark (1971) zou de permeabiliteit van de venulae vooral een gevolg zijn van de vasodilatatie. Tevens draagt de congestie van de vaten in de synovia aan de ^{99m}Tc -opname bij. Weliswaar is deze laatstgenoemde oorzaak bij histologisch onderzoek niet altijd aantoonbaar, omdat de wijze waarop het biopt wordt verkregen invloed op de vaatvulling kan hebben. Bovendien moet er rekening mee worden

gehouden dat veranderingen aan de endotheelcellen van de bloedvaten met de lichtmicroscopie moeilijk zijn waar te nemen.

Reeds geruime tijd is bekend (Sokoloff 1954) dat bij patiënten, lijdende aan chronische polyarthritiden, het histologische onderzoek van de synovia van de gewrichten, die klinisch geen tekenen van een ontsteking vertoonden, wel reeds aanwijzingen voor het bestaan van een ontsteking kan opleveren. De mogelijkheid bestaat dan ook, dat er in de subklinische fase van de gewrichtsontsteking reeds zodanige vaatveranderingen in de synovia aanwezig zijn, dat er ten opzichte van de normale gewrichten een hogere ^{99m}Tc -opname in het desbetreffende gewricht wordt gevonden.

In die gevallen, waarbij de diagnose van de artritis met de in deze kliniek gebruikte klinische parameters dubieus was, werd de ^{99m}Tc -meetwaarde vergeleken met de histologische bevindingen in de synovia-biopsie. Bovengenoemde onderzoeken vonden ook plaats bij een aantal patiënten, waarbij de diagnose artritis met behulp van de klinische parameters wel met zekerheid was vastgesteld. Deze laatstgenoemde onderzoeken vonden plaats om de hoogte van de toegekende categorieën van de klinische parameters, pijn, warmte en zwelling met die van de verschillende categorieën van de histologische parameters hyperaemie en cellulair infiltraat enerzijds en de ^{99m}Tc -meetwaarde anderzijds te kunnen vergelijken. Bij het interpreteren van de histologische bevindingen moet men zich evenwel steeds blijven realiseren, dat de biopten van plaats tot plaats in de synovia kunnen verschillen (Cruickshank 1952). De biopsie van de synovia werd verkregen via een arthrotomie of arthroscopie. Het voordeel van de laatstgenoemde methode is dat er een ruimer onderzoek van de synovia, voorafgaande aan de biopsie kan plaatsvinden (Yates en Scott, 1975).

2. Vergelijking van de ^{99m}Tc -opname met enkele klinische parameters en het histologisch onderzoek bij elf patiënten met klinisch dubieuze gonarthrit

De onderzochte groep werd gevormd door elf patiënten, bij wie de diagnose gewrichtsontsteking niet met zekerheid kon worden vastgesteld. De groep bestond uit acht vrouwen en drie mannen, in leeftijd variërend van 18 tot 66 jaar. Vergeleken werden de klinische parameters pijn, warmte en zwelling, uitgedrukt naar ernst in vier klassen, de ^{99m}Tc -meetwaarde — zowel na 2¼ minuut als op het plateau — en het histologische onderzoek van de synovia met de lichtmicroscopie. De

VERGELIJKING VAN HET ^{99m}Tc -ONDERZOEK MET ENKELE
 ZOEK VAN DE SYNOVIA BIJ PATIENTEN MET KLINISCH EEN
 PEREMIE EN CELLULAIR INFILTRAAT ZIJN NAAR ERNST IN
 VENS (NORMAALWAARDE ^{99m}Tc 2¾ MIN. \leq 70 CPM/ μCi , PLA-

Personen no.	Geslacht	Leeftijd (jr)	BSE (mm na 1 uur; methode Westergren)	Röntgenonderzoek kniegewrichten	Klinische Pijn Warmte	
1	V	31	10	kleine osteofyten aan de patellae	3	0-1
2	M	44	5	normaal	2	0-1
3	V	26	10	normaal	1	0-1
4	V	18	12	normaal	2	0-1
5	M	49	4	normaal	1	0-1
6	V	56	35	geringe aanwijzingen voor gonarthrosis	1	0-1
7	V	45	15	normaal	1	0-1
8	V	18	8	dubieuze erosieve veranderingen	1	0-1
9	M	36	4	normaal	2	0-1
10	V	30	20	normaal	1	0-1
11	V	66	80	geringe versmalling van de gewrichtsspleten en osteofyten aan de patellae	1	0-1

KLINISCHE PARAMETERS EN HET HISTOLOGISCH ONDER-
DUBIEUZE GONARTHRITIS (PIJN, WARMTE, ZWELLING, HY-
VIER KLASSEN INGEDEELD) EN ENKELE ONDERZOEKGE-
TEAU ≤ 90 CPM/ μ Ci).

parameters Zwelling	^{99m}Tc -		Histologisch onderzoek		Diagnose (concluderend)
	$2\frac{3}{4}$ min	Plateau	Hyperemie	Cellulair infiltraat	
0	45.2	n.v.	0	0	lichte chondromalacia patellae
0-1	49.9	75.8	0	0	thromboflebitiden
0	53.1	62.3	0	0	status na meniscectomie
0-1	63.8	n.v.	0	1	juvenile reumatoïde arthritis ? chondromalacia patellae
0-1	69.3	89.8	0	2	aspecifieke chronische ontsteking. reumatoïde arthritis ?
0-1	75.1	n.v.	1	1	aspecifieke chronische ontsteking. reumatoïde arthritis ?
0	81.4	102.0	1	2	aspecifieke chronische ontsteking. reumatoïde arthritis ?
0-1	88.1	108.6	2	1	aspecifieke chronische ontsteking. reumatoïde arthritis ?
0-1	72.1	103.2	2	1	meniscuslesie
0-1	97.1	126.1	2	1	granulomateuze ontsteking Besnier-Boeck ?
0-1	116.5	130.9	2	1	aspecifieke chronische ontsteking. reumatoïde arthritis?

N.B. : De Waaler-Rose test en de latexfixatie reactie was bij alle patiënten negatief. Het hemoglobinegehalte was bij patiënt no. 11: 7.2 mmol/l en bij de overige patiënten normaal.
n.v. = niet verricht

histologische bevindingen werden afhankelijk van de mate van de hyperaemie en het cellulair infiltraat in vier klassen ingedeeld. Omdat inmiddels reeds gebleken was dat de plateauwaarde voorspelbaar is uit een meetwaarde kort na de injectie (2¼ minuut) werd bij enkele patiënten de plateauwaarde niet meer gemeten (hoofdstuk V, fig. 26). Alle personen hadden in meer of mindere mate pijnklachten van de kniegewrichten; echter de warmte en/of zwelling was twijfelachtig. Deze twijfel wordt uitgedrukt door aan warmte of zwelling categorie 0-1 toe te kennen. Van deze elf patiënten hadden er twee een trauma in de anamnese.

Een korte beschrijving van de ziektegeschiedenissen van deze elf personen volgt hieronder. In tabel XVIII worden een aantal onderzoeksgegevens samengevat. De hieronder volgende patiëntenummers corresponderen met die in deze tabel.

Patiënt no. 1. Sedert haar negende jaar had patiënte voortdurend in wisselende mate pijnklachten van beide knieën. Deze klacht verergerde bij trappen lopen en het lopen van „langere” afstanden, waarbij zij dan het gevoel kreeg door de knieën te zakken. Af en toe zouden deze dikker zijn geweest. In februari 1974 trad plotselinge verergering van de pijn in de knieën op, waarbij zij praktisch geen stap meer kon verzetten. Overigens had zij zo nu en dan een lichte pijn in de handen, ellebogen en rug na inspanning. In verband met de waarschijnlijkheidsdiagnose retropatellaire chondropathie (naar aanleiding van een lateralisatie van de patella) werd beiderzijds een arthrotomie verricht. Hierbij werden geen duidelijke afwijkingen waargenomen die haar klachten zouden kunnen verklaren. Postoperatief werd de pijn geleidelijk erger en tenslotte kon zij nog slechts met behulp van twee krukken kleine afstanden lopen. Bij lichamelijk onderzoek werden er niet alleen zeer beweeglijke patellae, echter ook een hypermobiliteit van alle gewrichten gevonden. Als bijzonderheid valt te vermelden dat bij herhaling een leukocytose variërend van 18.700 tot 11.800 per mm³ met een normale procentuele celverdeling werd gevonden. Het microscopische onderzoek van het sternumpunctaat bleek normaal. De ^{99m}Tc-opname in de kniegewrichten was normaal. Bij arthroscopisch onderzoek werd er aan de patella zeer lichte tekenen van chondromalacie gevonden. Overigens werden er bij macroscopisch en bij microscopisch onderzoek van de synovia geen duidelijke afwijkingen gezien. In hoeverre aan deze zeer lichte chondromalacia patellae pathologische betekenis mag worden toegekend en in hoeverre deze aansprakelijk kan worden gesteld voor het klachtenpatroon van patiënte is een moeilijk probleem. Ook na uitgebreid onderzoek is er geen oorzaak van de leukocytose gevonden.

Patiënt no. 2. In 1947 had hij voor het eerst klachten, bestaande uit kortdurend pijn aan het rechter been en sedert 1956 recidiverende thromboflebitiden. Hij gebruikte hiervoor fenyldihydroxycumarine. Sedert medio 1973 bestond er pijn in de rechter knie die soms gezwollen zou zijn. Bij onderzoek werden behalve resten van doorgemaakte thromboflebitiden geen afwijkingen gevonden. Aan de rechter knie werden klinisch geen afwijkingen vastgesteld, evenmin aan de overige gewrichten. De antinucleaire faktor was negatief. Het urinezuur (enzymatische colorimetrische methode) was met 0,38 mmol/l normaal. De complement-bindingsreactie op gonokokken en de serologische reacties op lues waren negatief. De reactie van Mantoux bleek positief. Bij arthrografisch onderzoek van de rechter knie werden geen tekenen van meniscuslesie waargenomen. De ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ minuut van de rechter en linker knie was resp. 46,7 en 49,9 cpm/ μCi . Het arthroscopische onderzoek dat gevolgd werd door een arthrotomie — dit laatste om een meniscuslesie met meer zekerheid uit te kunnen sluiten — was macroscopisch normaal. Het pathologisch anatomisch onderzoek van de synoviabiopsie was eveneens normaal (afb. B). Hoewel patiënt klachten had van pijn in de rechter knie, kon zowel bij klinisch, röntgenologisch, de ^{99m}Tc -opname en het microscopische onderzoek van de synovia hiervoor geen



afbeelding B · (H. E. Kleuring, vergroting 128x). Voorbeeld van een normale synovia met fraaie villi, losmazig normaal vaatrijk bindweefsel. Er is geen proliferatie van synoviale cellen en er wordt geen cellig infiltraat van betekenis gezien.

verklaring gevonden worden. In hoeverre de recidiverende thromboflebitiden hiervan de oorzaak zijn is moeilijk na te gaan.

Patiënt no. 3. Op zes-jarige leeftijd werd de diagnose juveniele reumatoïde arthritis gesteld, waarvoor zij achtereenvolgens met aurothioglucose, intramusculair, en prednison, oraal, werd behandeld. Na een onderbeensfractuur, een jaar na het vaststellen van bovengenoemde diagnose, ontwikkelde zich progressief een extensiebeperking van de rechter knie. Vanaf haar tiende tot twintigste jaar had patiënte behalve genoemde extensiebeperking geen klachten. Vervolgens ontstond er progressief pijn van de rechter knie met slotverschijnselen, waarvoor een meniscectomie plaatsvond. Postoperatief bleven knieklachten bestaan. Bij lichamelijk onderzoek werd er behalve een extensiebeperking van ongeveer 10 graden en een lichte drukpijn op de mediale gewrichtsspleet geen afwijking gevonden. Het ^{99m}Tc -pertechnetaat-onderzoek was na $2\frac{3}{4}$ minuut normaal: rechter knie 53,1 cpm/ μCi en linker knie 49,9 cpm/ μCi . Het microscopische onderzoek van de synoviabiopsie was eveneens normaal. Patiënte wordt voor de pijn en voor de extensiebeperking met fysiotherapie behandeld. In hoeverre er hier sprake is geweest van een juveniele reumatoïde arthritis, die momenteel inactief is valt niet met zekerheid na te gaan.

Patiënt no. 4. Sedert haar twaalfde jaar had zij wisselend pijn en zwelling van de knieën. Na enkele jaren kwamen ook pijnklachten voor van de polsen en enkels. Bovendien ontstond er een ruim twee uur durende ochtendstijfheid en was patiënte snel vermoeid. In verband met toenemende pijn met zwelling van het linker onderbeen, vooral bij inspanning, werd patiënte ter nadere observatie opgenomen. De linker knie was in verband met pijnklachten gezwachteld. Bij lichamelijk onderzoek was uitsluitend deze knie mogelijk iets warm en gezwollen en er bestond patellofemoraal kraken en veel pijn bij actief en passief bewegen van de beide patellae. De omtrek van het linker onderbeen gemeten 15 cm onder de mediale gewrichtsspleet was links 3 cm meer dan van het rechter onderbeen. Er was geen versterkte venentekening van het linker onderbeen en de handgreep van Homan was negatief. De ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ minuut was zowel voor de linker als voor de rechter knie normaal resp. 63,8 en 59,7 cpm/ μCi . Bij arthroskopisch onderzoek werd er een chondropathie zowel van de patella als van de mediale femurcondylen gezien. In de synoviabiopsie werd bij licht-microscopisch onderzoek alleen een gering lymfo- en plasmacellulair infiltraat waargenomen. Dit zou een rest kunnen zijn van een lichte chronische aspecifieke synovitis.

Patiënt no. 5 werd opgenomen ter analysering van pijnklachten in de linker knie en het linker onderbeen. In verband met de diagnose „trombosebeen”, gebruikte patiënt de laatste twee maanden fenylhydroxycumarine. Blijkens de anamnese, had hij sedert oktober 1970 wisselende pijnklachten in verschillende grote gewrichten. In 1972 werd elders tweemaal een meniscectomie van de rechter knie verricht. Bij lichamelijk onderzoek werd er behalve dubieuze warmte en zwelling van de linker knie en een positieve handgreep van Homan van het linker been, geen afwijking gevonden. Het urinezuur was normaal (0,24 mmol/l). De luesreacties waren negatief. De antinucleaire factor was ook negatief. Daarentegen was de antiperinucleaire factor positief. De Mantoux reactie viel negatief uit. De ^{99m}Tc -opname $2\frac{3}{4}$ minuut na intraveneuze injectie bedroeg voor de linker knie 69,3 en voor de rechter knie 50,3 cpm/ μCi . In de synovia werden bij microscopisch onderzoek een fibrinoïde necrose en een van plaats tot plaats wisselende proliferatie van de synoviale bekledingscellen gezien. Voorts enkele verspreide reuscellen, alsmede dichte infiltraten van lymfocyten en plasmacellen welke vnl. perivasculair gerangschikt waren. Er bestond geen duidelijke toename of vasodilatatie van de vaten (afb. C). In dit geval



afbeelding C · (H. E. Kleuring, vergroting 128x). Voorbeeld van een chronische synovitis, met geringe vaattoename, dichte perivasculair gelegen infiltraten van lymfocyten en plasmacellen (welke laatste op deze afbeelding helaas niet geheel tot hun recht komen), fibrinoïde deposities aan het oppervlak, matige proliferatie van de synoviale cellen en tenslotte een opvallende vlokverbreding in vergelijking met afbeelding B

werden bij een „border line” waarde van de ^{99m}Tc -opname tekenen van een ontsteking in de synovia bij het microscopisch onderzoek vastgesteld. Bovendien bestaat er een grote kans, dat wij niet met een trombosebeen maar met een geruptureerde Bakerse cyste te maken hebben gehad. Hiervoor zou pleiten dat bij bedrust de klachten van het onderbeen snel verdwenen. Er valt nog te vermelden dat de positieve antiperinucleaire faktor de waarschijnlijkheidsdiagnose reumatoïde artritis zou kunnen steunen.

Patiënt no. 6. Gedurende zes jaar is patiënte lijdende aan arthralgieën en myalgieën. Tevens bestaat er een photophobie en een Raynaudfenomeen. In oktober 1974 bestonden er pijn en hydrops van de knieën. De antinucleaire en de antiperinucleaire factor waren negatief. Het creatine phosphokinase-gehalte van het serum was normaal, 3,9E. Bij lichamelijk onderzoek werden er uitsluitend afwijkingen aan de knieën gevonden. De linker knie was dubieus warm en gezwollen met een matige hydrops en aan de rechter knie was een geringe hydrops en drukpijn op de mediale gewrichtsspleet aantoonbaar. De ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ min. was van de linker knie iets verhoogd nl. 75,1 cpm/ μCi en van de rechter knie met 64 cpm/ μCi nog normaal. Bij microscopisch onderzoek van de synovia werd er een dichtgevoegd bindweefsel ten dele celarm ten dele celrijk met matig dichte plasmacellulaire infiltraten gezien. Er bestond enige proliferatie van de synoviale bekleedingscellen met fibrinoïde necrose en plaatselijk enige vaatproliferatie. Dit beeld past bij een chronische aspecifieke fibroserende synovitis.

Patiënt no. 7 was sedert begin 1973 in wisselende mate lijdende aan pijn en zwelling van de rechter knie. De overige klachten bestonden uit intermitterend pijn in de nek, uitstralend naar de schouders. Bovendien gaf zij pijn van de linker voet sedert ongeveer een jaar aan. Patiënte werd met bovengenoemde klachten voor nader onderzoek opgenomen. Het lichamelijk onderzoek leverde als bevindingen op dat de rechter knie twijfelachtig warm was, een spoor hydrops bevatte en drukpijnlijk was. Behalve de onderzoeksgegevens vernoemd in tabel XVIII werden o.a. de volgende laboratoriumuitslagen verkregen: het urinezuurgehalte van het serum was normaal 0,34 mmol/l, terwijl enkele oriënterende leverfunctieproeven normaal uitvielen: alkalische fosfatase gehalte van het serum 57 U/l (King en Armstrong), serum glutamaat-oxaalacetaat-transaminase 5 U/l, serum glutamaat-pyruvaat-transaminase 5 U/l (Kinetische U.V., reaction rate analyzer). De antistreptolysinetiter was normaal: 75 E. Complementbindingsreactie op gonokokken was negatief, evenals de luesreacties en de reactie van Mantoux. De ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ minuut was van de rechter en linker knie

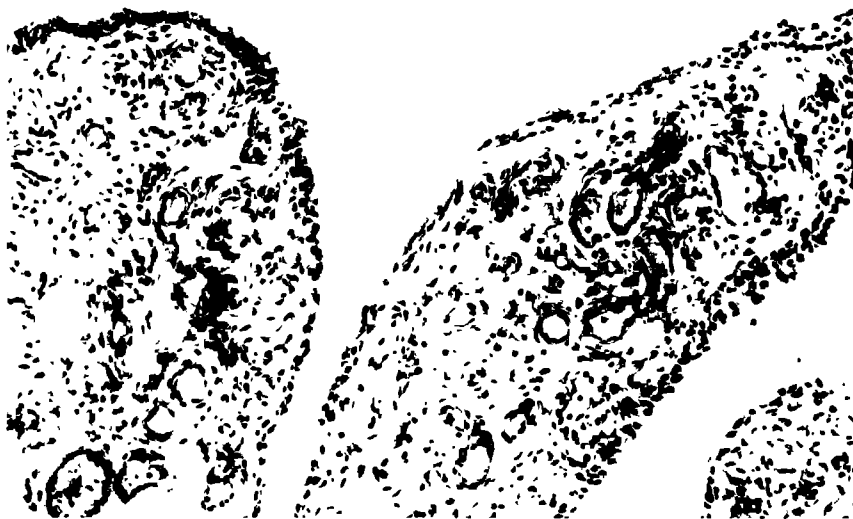
resp. 81,4 en 55,8 cpm/ μ Ci. Bij arthroscopie van de rechter knie bleek de synovia mogelijk iets hyperaemisch, overigens leek deze normaal. Het histologische onderzoek van de synovia vertoonde proliferatie van de synoviale bekledingscellen, zeer dichte plasmacellulaire infiltraten met sporadisch enkele lymfocyten. Enige fibrinoïde necrose werd waargenomen. Er was een proliferatie en congestie van de vaten (afb. D). Deze bevindingen passen bij een aspecifieke chronische ontsteking.



afbeelding D (H E Kleuring, vergroting 128x) Voorbeeld van een synovitis met een dicht lymfoplasmacellulair infiltraat, met enige geringe neiging tot follikelvorming en fraaie plasmacel-manchetten rondom de gestuwde vaatjes. De synoviale bekleding is verbreed, fibrinoïd materiaal wordt op dit niveau niet aangetroffen.

Patient no. 8. Gedurende vele jaren had patiente in meer of mindere mate pijn van de rechter knie. Bij lichamelijk onderzoek was deze knie dubieus warm en gezwollen; overigens werden geen afwijkingen vastgesteld. De verschillende laboratorium-onderzoekingen vielen normaal uit. Bij röntgenologisch onderzoek werd er behalve, mogelijk een erosieve verandering aan de eminentia intercondylica, aan de handen, polsen en voorvoeten geen afwijkingen waargenomen. De ^{99m}Tc -opname na 2 $\frac{3}{4}$ minuut van de rechter en linker knie waren respectievelijk 88,1 en 68,5 cpm/ μ Ci. Bij histologisch onderzoek van de synoviabiopsie was er een proliferatie van de vaten, lymfocyten en plasmacellen, vaak perivascuair gerangschikt en plaatselijk een aanduiding van follikelvorming. Deze bevindingen passen bij een aspecifieke chronische ontsteking.

Patiënt no. 9. In aansluiting aan een trauma had hij klachten gekregen van continue pijn — hoewel wisselend van intensiteit — aan de linker knie. Overigens had patiënt geen klachten. Fenylobutazon-alka tabletten ad 100 mg driemaal daags gaven geen verlichting van de pijn. Eind 1973 werd patiënt voor nader onderzoek opgenomen. De klachten bestonden toen een maand. De anamnese leverde verder geen bijzonderheden op. Bij lichamelijk onderzoek werden er geen afwijkingen gevonden. De test van McMurray was voor de beide knieën negatief. Het urinezuurgehalte was normaal 0,36 mmol/l. De complementbindingsreactie op gonokokken en de luesreactie waren negatief, evenals de antinucleaire factor. Bij arthrografisch onderzoek van de linker knie was een mogelijke aanwijzing voor een laterale meniscusruptuur aanwezig. De ^{99m}Tc -perfusie van de linker knie was licht verhoogd en van de rechter knie normaal resp. 72,1 en 56,3 cpm/ μCi , $2\frac{3}{4}$ minuut na intraveneuze injectie. Er bestond tijdens arthroskopisch onderzoek een zeer lokale hyperaemie van de synovia in het laterale tibiafemorale compartiment. Overigens was de synovia macroscopisch normaal. Er werd een scheur in de voorhoorn van de laterale meniscus waargenomen. Er werd een laterale meniscectomie verricht. Bij microscopisch onderzoek van de synoviabiopsie — afkomstig van de plaats met de gelokaliseerde sterke hyperaemie — werden talrijke dicht opeen gelegen bloedvaten



afbeelding E · (H. E. Kleuring, vergroting 128x). Voorbeeld van plumpe villi met sterke toename van vaatjes, duidelijke vasodilatatie en slechts en gering diffuus lymfoplasmocellulair infiltraat en een verbreding van de synoviale bekleding

van wisselend kaliber waargenomen. Diffuus verspreid werd er een gering, voornamelijk lymfo plasmocellulair infiltraat aangetroffen (afb. E). De conclusie luidde : een traumatische secundaire synovitis bij een meniscuslesie.

Patiënt no. 10 had reeds vier jaar wisselend klachten van pijn en zwelling van de linker knie. In 1970 werd een laterale en in 1973 een mediale meniscectomie elders verricht, die op haar klachten geen effect sorteerden. Bij lichamelijk onderzoek werd uitsluitend een twijfelachtige warmte en zwelling van de linker knie vastgesteld. Behalve de onderzoekgegevens vermeld in tabel XVIII zijn de volgende laboratoriumuitslagen te vermelden. Het urinezuur en het calcium in het serum waren normaal respectievelijk 0,24 en 2,40 mmol/l. Er waren geen leverfunctiestoornissen aanwezig. De antinucleaire en de antiperinucleaire factor waren negatief. De Mantoux reactie was positief. Bij het histologisch onderzoek van de synoviabiopsie, die in februari 1973 werd verricht, werden epitheloide granulomen met reuscellen, suggestief voor sarcoidose gevonden. In verband met deze bevindingen werd een leverbiopsie verricht, die bij histologisch onderzoek normaal leverweefsel vertoonde. Ook waren er o.a. op de thoraxfoto geen vergrote hiluslymfklieren te zien. De ^{99m}Tc - opname na $2\frac{3}{4}$ minuut van de linker en rechter knie waren respectievelijk 97,1 en 57,4 cpm/ μCi . In verband met de onzekerheid van de diagnose morbus Besnier-Boeck en om het beloop van de gonarthrit na te kunnen gaan werd een synoviabiopsie in juli 1974 herhaald. Ook nu werden bij histologisch onderzoek van de biopsie direct onder de synoviale bekledingscellen, die meerrijig waren, talrijke granulomateuze structuren, opgebouwd uit epitheelcellen met verspreid centraal meerkernige reuscellen, gezien. Centrale necrose werd niet waargenomen. Rondom de granulomen was er een verdichting van lymfoplasmacellulair infiltraat, waarvan de plasmacellen als perivasculaire manchetten waren gerangschikt. Er bestond een proliferatie van de vaten en een vasodilatatie. De kleuring op zuurvast materiaal was negatief (Ziehl-Neelsen). Ook was de kweek op de voedingsbodem van Löwenstein negatief. In hoeverre hier sprake is van een sarcoidose, waarvan tot nu toe de enige lokalisatie van de granulomen in de synovia van het kniegewricht is vastgesteld, zal mogelijk het verdere ziektebeloop kunnen leren.

Patiënt no. 11 bemerkte ongeveer 15 jaar geleden voor het eerst myalgieën, waarvoor zij met verschillende analgetica, vervolgens chloroquine en later met prednison in een dosering variërend van 15-20 mg per dag, werd behandeld. Dertien jaar na het begin van de klachten trad zwelling van de rechter knie en pijn van het rechter been op.

In verband met de diagnose „trombosebeen” werd zij gedurende een half jaar met antistolling behandeld. De persisterende pijn van de rechter knie en in mindere mate ook van de linker knie en de verhoogde bezinkingssnelheid, 80 mm na het eerste uur, was de aanleiding dat patiënt voor nadere analyse in september 1973 werd opgenomen. Bij lichamelijk onderzoek waren de knieën beiderzijds dubieus warm en gezwollen en bij actief en passief bewegen waren er grove crepitaties aanwezig. Aan de overige gewrichten werden geen afwijkingen vastgesteld. Het creatine fosfokinasegehalte was normaal 2,3E.

Bij het electromyografisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. De ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ minuut was voor de rechter en linker knie respectievelijk 116,5 en 108,9 cpm/ μCi . Bij microscopisch onderzoek van de synoviabiopsie was er vaatrijk bindweefsel en er bestond een matige proliferatie van de synoviale bekleedingscellen. Bovendien waren er naast plasmacellen en lymfocyten — deels perivasculaire gerangschikt — ook polynucleaire cellen aanwezig. Het beeld van een aspecifieke ontsteking dat zou kunnen passen bij een reumatoïde artritis.

De resultaten van de belangrijkste onderzoeken bij de patiënten met een dubieuze ontsteking van het kniegewricht verricht, worden in tabel XVIII getoond.

Als normaalwaarde van de ^{99m}Tc -opname in het kniegewricht na $2\frac{3}{4}$ minuut wordt maximaal 70 cpm/ μCi en voor de plateauwaarde 90 cpm/ μCi gebruikt. De ernst van de hyperaemie en het cellulair infiltraat werd bij het microscopische onderzoek onafhankelijk van de gevonden ^{99m}Tc -waarden naar categorieën ingedeeld. Wat de hyperaemie en het cellulair infiltraat betreft vond de beoordeling plaats respectievelijk op de toename van de vaten, de vasodilatatie en de toename van het cellulair infiltraat, dit laatste onafhankelijk van de al of niet perivasculaire rangschikking. Bij het bestuderen van de tabel valt het op, dat alle elf patiënten een negatieve reumaserologie hadden en dat de bezinking maar bij twee duidelijk verhoogd was. Patiënt no. 11, bij wie de hoogste bezinking (80 mm in het eerste uur) was gevonden, was tevens de enige patiënt met een anemie (7,2 mmol/l). Er was geen verband tussen de ernst van de pijn en de hoogte van de ^{99m}Tc -opname aantoonbaar. Met uitzondering van patiënt no. 9 was bij deze elf patiënten wel een verband tussen de hoogte van de ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ minuut en op het plateau enerzijds en de ernst van de hyperaemie anderzijds. Een dergelijk verband tussen deze ^{99m}Tc -meetwaarden en de ernst van het cellulaire infiltraat in de onderzochte biopsieën was minder duidelijk. Er waren vijf patiënten met een ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ minuut en op het plateau beneden de maximale normaalwaarde van respectievelijk

70 cpm/ μ Ci en 90 cpm/ μ Ci. Het histologisch onderzoek van de synovia bij drie van de vijf patiënten was normaal. De twee andere patiënten met een ^{99m}Tc -opname van respectievelijk 63,8 en 69,3 hadden bij histologisch onderzoek in meer of mindere mate een cellulair infiltraat zonder dat een toename van de vaten werd gezien. Bij de zes patiënten met verhoogde ^{99m}Tc -perfusie van een pijnlijk kniegewricht werd steeds zowel een hyperaemie als een ontstekingsinfiltraat van de synovia gevonden.

3. *Vergelijking van de ^{99m}Tc -opname met de ernst, uitgedrukt in klassen, van enkele klinische parameters en het histologisch onderzoek bij vier patiënten met duidelijke gonarthrit*

Het onderzoek werd verricht bij vier patiënten, twee vrouwen en twee mannen, van wie de leeftijd respectievelijk 15, 40, 43 en 72 jaar was. De reden van het verrichten van een synoviabiopsie was bij twee patiënten het beoordelen van de ernst van de synovitis, om afhankelijk van de bevindingen een synovectomie te verrichten. Het doel van de synoviabiopsie bij de derde patiënt was het verifiëren van de vermoedelijke klinische diagnose jicht. De vierde patiënt had een trauma in zijn anamnese en lokale warmte ter plaatse van de mediale gewrichtsspleet. Een korte beschrijving van de ziektegeschiedenissen van deze vier personen volgt hieronder.

Patiënt no. 1 had gedurende 15 maanden verspringende gewrichtsklachten — pijn en zwelling — en spierpijn. Bovendien was zij snel moe en bestond er een ongeveer 30 minuten durende ochtendstijfheid. In verband met de elders gestelde diagnose juveniele reumatoïde arthritis was patiënte met aurothioglucose intramusculaire injecties, behandeld. Deze moesten na ongeveer 4 maanden in verband met een proteinurie gestaakt worden. Behalve een persisterende zwelling en pijn van de rechter knie had patiënte het afgelopen halve jaar geen klachten meer. Bij het lichamelijk onderzoek was de rechter knie in geringe mate warm en gezwollen en aan de linker knie werden klinisch geen afwijkingen vastgesteld. De antistreptolysinetiter was normaal (1 : 100) en de antinucleaire factor negatief. De ^{99m}Tc -opname na 2 $\frac{3}{4}$ minuut van de rechter en van de linker knie was respectievelijk 103,7 en 83,9. Bij histologisch onderzoek van de synoviabiopsie was er een toename van de vaten en in het stroma wisselend dichte lymfoplasmacellulaire infiltraten met verspreid liggend plasmacelmannetjes rond de vaten en fibrinoïde deposities. Conclusie : een chronische ontsteking passend bij een reumatoïde arthritis.

Patiënt no. 2. Sedert 1968 had zij pijn en zwelling van meerdere gewrichten met als voornaamste klacht pijn van de knieën rechts meer dan links. Patiënte kon door deze pijn bijzonder slecht lopen. Bij lichamelijk onderzoek in januari 1975 waren beide knieën warm en gezwollen met een spoor hydrops en drukpijn op de mediale gewrichtsspleet. Er bestond een geringe flexiecontractuur aan de rechter knie (ongeveer 10 graden). Overigens waren verschillende andere gewrichten gezwollen en pijnlijk. De antinucleaire factor was negatief en de antiperinucleaire factor zwak positief. Het urinezuur gehalte was normaal (0,32 mmol/l). De ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ minuut was rechts en links respectievelijk 95,0 en 91,6 cpm/ μCi . Bij histologisch onderzoek van de synoviabiopsie werden er verspreid tot follikelvorming neigende lymfoplasmacellulaire infiltraten, waarbij de plasmacellen soms in perivasculaire manchetten lagen gerangschikt, gezien. Er bestond een proliferatie van de vaten. Conclusie: een chronische ontsteking passend bij reumatoïde arthritis.

Patiënt no. 3. In september 1974 werd patiënt opgenomen wegens hevige aanvallen van pijn in enkels en knieën sedert 1970. Zowel de frekwentie als de duur van deze pijnaanvallen was in de loop der jaren toegenomen. Inmiddels had hij eenmaal per twee maanden een dergelijke aanval, die twee tot drie weken aanhield. Patiënt kreeg elders tijdens deze aanvallen penicilline intramusculair of oraal. In het verleden zou hij enkele malen een keelontsteking hebben gehad. Bij lichamelijk onderzoek was de rechter knie extreem pijnlijk, gezwollen en warm met een spoor hydrops. Bovendien was er bewegingsbeperking van beide enkels en tangentiële drukpijn van beide voorvoeten. Er bestond een atrofie van de bovenbeenmusculatuur van het rechter been (het omtrekverschil van het bovenbeen was 5 cm, ten nadele van links). Overigens werden er bij het lichamelijk onderzoek geen afwijkingen vastgesteld. Behalve de in tabel XIX genoemde laboratoriumonderzoekingen waren de volgende bepalingen voor de diagnostiek van belang. Het aantal leukocyten was $7,5 \times 10^9/\text{l}$ met een normale celverdeling. Het urinezuur in het serum bleek bij herhaling verhoogd te zijn (0,60 mmol/l), evenals het cholesterol, triglyceriden en de alkalische fosfatase: respectievelijk 8,15 mmol/l, 3,00 mmol/l en 176 U/l. De plasmagehalten van creatinine en ureum waren normaal respectievelijk $100\mu\text{mol/l}$ en 7,3 mmol/l. Het eiwitspectrum was normaal. De complementbindingsreactie op gonokokken en de luesreacties waren negatief. In de urine was een spoor eiwit en de reductie was negatief. Het urinesediment toonde enkele erythrocyten en leukocyten per gezichtsveld. De reactie van Mantoux was positief. Het bacteriologisch onderzoek van het synoviaalvocht uit de knie toonde zowel banaal als specifiek geen afwijking. Er werden hierin ook geen

kristallen aangetoond. De ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ minuut was van de rechter knie verhoogd en van de linker knie normaal respectievelijk 105,7 en 58,7 cpm/ μCi . Bij arthroskopisch onderzoek van het rechter kniegewricht was er een hyperaemische synovia met hypertrofische villi en een grote hoeveelheid glinsterend kristallijn beslag. In de synovia werden bij het microscopisch onderzoek lymfoplasmacellulaire infiltraten en proliferatie van de vaten gezien. Kristallen of uitsparingen daarvan werden niet aangetroffen. Patiënt werd aanvankelijk met colchicine en allopurinol behandeld. Er ontstond een toxicodermie, zeer waarschijnlijk ten gevolge van de allopurinol. Na het staken van de allopurinol werd patiënt ingesteld op probenecide viermaal daags 500 mg. Bovendien kreeg hij een vermageringsdieet voorgeschreven en werd hem geadviseerd geen alcohol meer te gebruiken. Nadat aanvankelijk de pijnaanvallen in frekwentie en duur afnamen, heeft patiënt gedurende de afgelopen vier maanden geen klachten meer van de gewrichten gehad. Er werden nu normale ^{99m}Tc -meetwaarden van de rechter en linker knie van respectievelijk 68,9 en 60,2 cpm/ μCi gevonden.

Patiënt no. 4. In 1963 zou tijdens een volleybalwedstrijd de rechter knie getordeerd zijn; daarna was de knie zeer pijnlijk en gezwollen. Na zes weken behandeling met analgetica en fysiotherapie waren de klachten verdwenen. In februari 1975 trad plotseling zonder een voorafgaand trauma een zeer pijnlijke zwelling van de rechter knie op. Patiënt had geen keel-, oog- of mictieklachten gehad. Fenylobutazon en chloroquine-medicatie sorteerden geen effect. Bij lichamelijk onderzoek was de rechter knie gezwollen, warm en er was een duidelijke hydrops aantoonbaar. De handgreep van McMurray was negatief. Het aspect van het synoviaalvocht was helder en lichtgeel. Het aantal leukocyten per mm^3 bedroeg minder dan 2000. De ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ minuut van de rechter en linker knie waren respectievelijk 101,0 en 49,4 cpm/ μCi . Onder verdenking van een meniscuslesie werd een arthroskopie en vervolgens een meniscectomie verricht. Boven de zeer gedegenerende, gescheurde mediale meniscus was er een opvallende hyperaemie van de synovia, terwijl overigens de synovia, hoewel dik, toch bleek van aspect was. Bij histologisch onderzoek van de synovia was een uitgebreide proliferatie van de vaten met weinig lymfocellulair infiltraat. Zeer waarschijnlijk is beschreven synoviabiopt afkomstig van het lokale hyperaemische gedeelte van de synovia.

De resultaten van een aantal onderzoeken van de vier patiënten met klinisch een gonarthritis toont tabel XIX. De gevonden ^{99m}Tc -meetwaarden na $2\frac{3}{4}$ minuut waren bij alle vier patiënten duidelijk verhoogd en liepen niet sterk uiteen, variërend van 95,0 tot 105,7. Bij het histo-

DE MEETWAARDEN VAN HET ^{99m}Tc -ONDERZOEK VERGE-
KLINISCHE PARAMETERS EN HET HISTOLOGISCH ONDER-
GONARTHRITIS EN ENKELE ONDERZOEKGEGEVENS.

Personen	Geslacht	Leeftijd (jr)	BSE (mm na 1 uur; methode Westergren)	Röntgenonderzoek Kniegewrichten	Klinische Pijn	Warmte
1	V	15	15	normaal	2	1
2	V	72	50	uitgebreide tekenen van gonarthrosis	2	2
3	M	40	135	normaal	3	2
4	M	43	23	normaal	2	2

logische onderzoek van de synovia hadden alle vier patiënten een matige hyperaemie en drie van deze vier ook een matig cellulair infiltraat. Bij één patiënt was het cellulair infiltraat gering. Patiënt no. 1, een vijftienjarige jonge vrouw had een hoge ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ minuut, terwijl klinisch maar een geringe warmte was vastgesteld en de bezinkingssnelheid na een uur normaal was. Bij de overige patiënten waren de kniegewrichten matig warm. De pijn was bij alle vier patiënten matig tot ernstig.

4. *Samenvatting en beschouwing*

Elf patiënten, bij wie klinisch niet met zekerheid een gewrichtsontsteking kon worden vastgesteld, hadden allen pijn van het desbetreffende

LEKEN MET DE VERSCHILLENDE KLASSEN VAN ENKELE ZOEK VAN DE SYNOVIA BIJ PATIËNTEN MET KLINISCH EEN

Parameters	^{99m}Tc - 2¾ min.	plateau	Histologisch onderzoek Hyperemie	Cellulair infiltraat	Diagnose (concluderend)
Zwelling					
1	103.7	n.v.	2	2	aspecifieke chronische ontsteking juvenile reumatoïde arthritis ?
2	95.0	n.v.	2	2	aspecifieke chronische ontsteking
2	105.7	142.2	2	2	jicht
1	101.0	n.v.	2	1	traumatische arthritis

N.B. : De Waaler-Rose test en de latexfixatie reactie was bij patiënt no. 1 resp. 1/256 en 1/640 en bij de overige patiënten negatief. Het hemoglobinegehalte was bij patiënten no. 1 en 2 respectievelijk 7,4 en 7,2 mmol/l en bij de andere twee patiënten normaal.

n.v. = niet verricht

gewricht. Bij vijf van deze patiënten was de ^{99m}Tc -opname 2¾ minuut na intraveneuze injectie binnen de spreidingsbreedte van de normale meetwaarden. Het microscopisch onderzoek van de synoviabiopsie vertoonde bij deze vijf patiënten geen toename wat betreft de hyperaemie en in twee hiervan werd respectievelijk een gering en een matig cellulair infiltraat gezien. Met uitzondering van één patiënt hadden de overige zes patiënten een ^{99m}Tc -opname in de kniegewrichten, waarvan de verhoogde waarde correspondeerde met een duidelijke hyperaemie in de synoviabiopsieën. De ernst van het cellulair infiltraat was bij vijf van deze zes patiënten slechts gering. Slechts één van deze zes patiënten, namelijk de patiënt met de hoogste ^{99m}Tc -opname in het kniegewricht, had een duidelijk verhoogde bezinking van 80 mm na één uur en een geringe anemie van 7,2 mmol/l. De patiënt, bij wie een discrepantie tussen de hoogte van de ^{99m}Tc -opname enerzijds en de ernst van de hyper-

aemie anderzijds bestond, was lijdende aan een gelokaliseerde synovitis bij een meniscuslesie. Bij macroscopisch onderzoek was het merendeel van synovia normaal. De microscopische bevindingen zijn afkomstig van het ontstoken gedeelte van de synovia. Het vergelijken van de synovia-biopsie en de ^{99m}Tc -opname in het kniegewricht, heeft het bezwaar, dat de eerstgenoemde informatie verschaft over een gedeelte van de synovia, dat niet representatief behoeft te zijn voor de gehele synovia, terwijl laatstgenoemde informatie geeft over de totale synovia. Bij de vier patiënten met klinisch zowel wat warmte als zwelling betreft, een duidelijke gonarthrit, was er een goede correlatie tussen de ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ minuut en de vaatveranderingen in de onderzochte synoviabiopsie. Ook wat de klinische parameter warmte betreft was er behalve bij patiënt no. 1 een goede relatie. Patiënt no. 1 was een 15-jarige vrouw bij wie ook in het niet pijnlijke en klinisch niet ontstoken kniegewricht een verhoogde ^{99m}Tc -opname werd vastgesteld. De leeftijd van deze patiënte is lager dan die van de onderzochte groep normale personen (19 tot 54 jaar). De mogelijkheid is niet uitgesloten dat bij jongere personen de maximale normaalwaarde van 70 cpm/ μCi niet geldt.

HET EFFEKT VAN LOKALE BEHANDELINGEN BIJ ONTSTEKINGEN IN DE KNIEGEWRICHTEN, BESTUDEERD DOOR MIDDEL VAN HET ^{99m}Tc -PERTECHNETAAT ONDERZOEK

1. Inleiding

Een belangrijk toepassingsgebied voor meetmethoden, die de ontstekingsaktiviteit in gewrichten bepalen, zal het beoordelen van het effect van de therapieën op de gewrichtsontsteking zijn. Uiteraard kunnen lokale behandelingsmethoden, die gericht zijn op de meting van de ontsteking in een bepaald gewricht, het beste bestudeerd worden door direkte enkelvoudige parameters.

Reeds lang worden uitwendige vormen van fysiotherapie voor lokale behandelingen van arthritiden toegepast. In de laatste decennia zijn vooral de intra-articulaire therapie-vormen naar voren gekomen. Hollander c.s. (1951) beschreven voor het eerst de intra-articulaire injecties van corticosteroiden bij aspecifieke chronische ontstekingen van de gewrichten met een persisterende pijnlijke zwelling en hydrops. Meestal wordt kort na de injectie een gunstig, echter kortdurend effect — dikwijls maar enkele weken — op de verschillende ontstekingsverschijnselen waargenomen. Een gemiddeld langer durende remissie op de gewrichtsontsteking werd beschreven met triamcinolon-hexacetonide gecombineerd met gedoseerde rust (McCarty 1972). De mogelijkheid is niet uitgesloten dat vooral de rust bij deze gunstige resultaten een rol speelt. Door het lopen zou de doorbloeding van de gewrichten kunnen toenemen, met als gevolg een sneller verdwijnen van de corticosteroiden uit de synovia. Osmiumzuur, waarover de literatuur vooral afkomstig is uit de Scandinavische landen (Reis en Swensson 1951, Hurri c.s. 1963) zou een enkele maanden durend gunstig effect op de gewrichtsontsteking sorteren. Een nadeel van het osmiumzuur is de ernstige pijn en koortsreactie, die vaak onmiddellijk na de injectie optreden. Deze reactieve klachten zouden verminderen door het osmiumzuur met corticosteroiden en xylocaine te combineren. Bovendien bestaat er nog onzekerheid over de vraag in hoeverre osmiumzuur schadelijk is voor het gewrichtskraakbeen en er een hematogene stapeling van osmiumzuur in lever en andere organen optreedt. Weinig toepassing heeft de intra-articulaire

toediening van cytostatica gevonden (Vainio en Julkunen 1960). Het bezwaar van intra-articulaire applicatie van cytostatica is, dat deze niet in de synovia blijven maar door het gehele lichaam worden getransporteerd en hierdoor wel de bekende bijwerkingen op het beenmerg misselijkheid en braken kunnen veroorzaken tegenover een betrekkelijk geringe effectiviteit ten opzichte van de ontsteking.

De operatieve synovectomie werd sedert 1877 bij arthritiden met uiteenlopende oorzaken toegepast (Goldie 1974). Aanvankelijk werden vooral goede resultaten bij de intermitterende hydrarthrosis, synovitis villonodularis pigmentosa, synovioma en in sommige gevallen bij artrose beschreven en had de toepassing bij reumatoide arthritis minder succes (Bernstein 1933). Reeds lang geleden werd het belang van de selectie van de ontstoken kniegewrichten, bij patiënten met een chronische polyarthritis, die een operatieve synovectomie konden ondergaan beschreven (Swett 1923). De belangstelling was wel gewekt, echter pas vele jaren later werd de operatieve synovectomie op grote schaal toegepast (Hymans c.s. 1969, Chapchal 1967). Het doel van de operatie is een goede functie behouden of verkrijgen, pijn en hydrops verminderen of doen verdwijnen en progressie van de gewrichtsdestructie trachten te voorkomen. Vele vervolgonderzoekingen zijn en worden nog verricht voornamelijk ten aanzien van patiënten lijdende aan een reumatoide arthritis (o.a. London 1955, Paradies 1969, Morgan 1970, Goldie 1974 en Meyers c.s. 1975). Een meer of minder gunstig effect op de klachten met name pijn, warmte en zwelling, varieerde bij de verschillende auteurs van 65 tot 80%. Het is opvallend, dat de resultaten, naarmate de follow-up langer duurde, slechter werden. Postoperatief wordt in ongeveer 20% van de patiënten in meer of mindere mate een flexiecontractuur en/of bewegingsbeperking gezien. De gunstige resultaten worden bij de „early synovectomy” — een synovectomie bij een chronische ontsteking, waarbij röntgenologisch nog geen of minimale afwijkingen werden vastgesteld — genoteerd. Wel dient hierbij aangetekend te worden, dat er bij afwezigheid van röntgenologische afwijkingen, reeds histologisch aantoonbare veranderingen in het kraakbeen aanwezig kunnen zijn (Mitchell en Shepard 1970). Dit wordt bevestigd door een recent prospectief onderzoek van Ranawat en Desai (1975) betreffende 32 geopereerde knieën met een gemiddelde follow-up van drie jaar na operatieve synovectomie. In 22 van de 32 knieën (69%) was de pijn verminderd en in 20 van de 28 knieën (71%) waren er röntgenologisch geen veranderingen. Een recidief van de synovitis trad op in 9 knieën (28%). Vooral de synovectomie bij de juveniele reumatoide arthritis, bleek in een langdurig vervolgonderzoek, een zeer gunstig resultaat te hebben (Ansell en Arden 1974). Volledig geregeneerde synovia werden bij konijnen 30 tot 60 dagen na de synovectomie

waargenomen (Lindström 1966) en bevatten veel bindweefsel. Om het beloop op de regeneratie van de synovia bij de mens te kunnen bestuderen werden in het tijdsbeloop van zes maanden tot zes jaar na de synovectomieën, biopsieën verricht. Drie van de twaalf patiënten hadden klinisch zowel als histologisch een recidief van de aspecifieke chronische ontsteking. De overige negen, waarbij klinisch geen ontstekingsactiviteit in het desbetreffende gewricht aantoonbaar was, hadden reeds zeer lichte tot matige tekenen van een synovitis. Bij allen bestond er een volledige regeneratie van de synovia met veel bindweefsel, gering tot matig cellulair infiltraat en bloedvaten (Ranawat c.s. 1971).

Ook d.m.v. röntgenstralen en radionucliden heeft men getracht synovitis te bestrijden. Uitwendige röntgenbestraling heeft als bezwaar dat de huid en het weefsel in de omgeving van het gewricht onnodig een relatief hoge dosis röntgenstralen toegediend krijgen. Bovendien zou het effect niet duidelijk beter zijn dan met fysiotherapie (Gibson c.s. 1972).

In navolging van de behandeling met intracavitaire toediening van radioactief colloïdaal goud (^{198}Au) van persisterende pleura-exsudaten en ascites (Osborne en Copeland 1956), is deze behandelingsmethode ook geïntroduceerd voor de behandeling van arthritiden, vooral wanneer een sterke neiging tot hydropsvorming aanwezig is. Hierbij wordt gebruik gemaakt van het feit dat ^{198}Au in hoofdzaak β -stralen uitzendt, nl. 90 - 95% (tabel XX). Experimentale studies van Bertram c.s. (1950) toonden een hoge opname van colloïdaal goud in de reticulo-endotheliale cellen van de synovia aan. Gunstige resultaten op de pijn en de hydrops

Tabel XX.

KENMERKEN VAN RADIONUCLIDEN MET THERAPEUTISCHE β -STRALEN.

Radio-nuclide	Halfwaarde-tijd ($T^{1/2}$) (in dagen)	β -Stralen	Penetratie in het weefsel (mm)	
			max.	gemiddeld
^{198}Au	2,7	90-95%	4	1
^{90}Y	2,7	100%	11	3,5
^{32}P	14,3	100%	7	2

werd bij acht van de negen patiënten met verschillende oorzaken van de gonarthritis na toediening van 10 mCi intra-articulair met een follow-up variërend van drie maanden tot vier jaar vastgesteld (Makin c.s. 1963). Andere auteurs beschreven eveneens gunstige resultaten (o.a. Ansell c.s. 1963, Gynning c.s. 1965, Virkunen c.s. 1967, Fellingner en Thumb 1969). Behalve colloïdaal ^{198}Au wordt ook radioactief Ytrium (^{90}Y) toegepast (Roucaayrol c.s. 1968, Bridgman c.s. 1973, Oka en Hypen 1974) en eveneens, hoewel zelden wordt radioactief fosfor (^{32}P) gebruikt (Winston c.s. 1973). De dieptewerking op de synovia van colloïdaal ^{198}Au is maximaal 4 mm en gemiddeld 1 mm. Een nadeel van de bestralings-synovectomie in het algemeen, is het verdwijnen van een gedeelte van het ^{198}Au in de lymfevaten, zodat er ook een bestraling, in meer of mindere mate van andere organen optreedt (Stevenson c.s. 1971).

In dit hoofdstuk worden de resultaten van een prospectief onderzoek van de behandeling van gonarthritiden met intra-articulaire injectie van colloïdaal ^{198}Au vermeld. Bij een gedeelte van deze patiënten wordt bij elke controle, volgens een protocol ook $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat onderzoek van de kniegewrichten verricht. Voorts worden de resultaten van de behandeling van gonarthritiden met een operatieve synovectomie, wat betreft de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -opname en de klinische parameters met elkaar vergeleken.

2. De methode van de bestralings-synovectomie en de toepassing

Van 1970 tot 1974 werden 44 kniegewrichten van 39 patiënten met een bestralingssynovectomie van het kniegewricht wegens een gonarthritis behandeld. De diagnose gonarthritis werd gesteld op de aanwezigheid van warmte en zwelling. Opgemerkt dient te worden dat in deze studie alleen patiënten waarbij minstens een vervolgonderzoek van één jaar plaatsvond, worden opgenomen. Dit waren 36 patiënten, 21 vrouwen en 15 mannen, in leeftijd variërend van 25 tot 79 jaar (gem. 55.5) waarbij 41 kniegewrichten een intra-articulaire injectie van ^{198}Au kregen. De periode van het vervolgonderzoek bedroeg 12 tot 47 maanden (gem. 24). Behalve twee patiënten van wie één lijdende was aan colitis ulcerosa en de andere patiënt aan lupus erythematosus disseminatus, was bij de overige 34 patiënten de diagnose reumatoide arthritis gesteld. Vanaf begin 1972 werden de meetwaarden van het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat onderzoek, namelijk de waarde $2\frac{3}{4}$ minuut na intraveneuze injectie aan het onderzoek toegevoegd. Bij 19 kniegewrichten (15 patiënten) was de duur van het vervolgonderzoek, ook met de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -opname in het kniegewricht minimaal 12 en maximaal 35 maanden (gem. 26.6).

Patiënten die met intra-articulair colloïdaal ^{198}Au worden behandeld

moeten aan enkele voorwaarden voldoen, namelijk er moest een persisterende, pijnlijke hydrops van het kniegewricht langer dan een half jaar bestaan. Deze hydrops moest in het afgelopen jaar voor elke vorm van therapie resistent zijn geweest, met uitzondering van de operatieve synovectomie. Ook kwamen voor behandeling (intra-articulair ^{198}Au) in aanmerking de patiënten, die in het verleden met een operatieve synovectomie waren behandeld en sedert meer dan een half jaar een recidief van de gewrichtsontsteking hadden. Bovendien werd het wenselijk geacht dat de patiënten ouder waren dan 45 jaar in verband met de mogelijkheid van chromosomenbeschadiging, door lekkage van radioactief ^{198}Au uit het gewricht. Tenslotte moesten de patiënten, lijdende aan een reumatoïde arthritis gedurende tenminste een half jaar voorafgaande aan de bestralingssynovectomie een continue anti-reumatische behandeling hebben ondergaan, nl. hydroxychloroquinesulfaat, goud, penicillamine, corticosteroiden of cytostatica. Voor de intra-articulaire ^{198}Au -injectie werden de klacht pijn en de bij onderzoek vastgestelde zwelling, warmte, hydrops, bewegingsbeperking en flexiecontractuur van het desbetreffende kniegewricht in vier categoriën vastgelegd (ernstig, matig, licht en afwezig). Wat de laboratoriumonderzoekingen betreft werden o.a. de bepalingen van het aantal leukocyten en de bezinkingssnelheid van de erythrocyten herhaald, eveneens het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -onderzoek van de kniegewrichten. De dag na de intra-articulaire ^{198}Au -injectie werden de leukocyten en de bezinkings-snelheid van de erythrocyten weer bepaald. Na één, drie, zes en 12 maanden en vervolgens elk jaar werd fysisch onderzoek van het kniegewricht, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat-onderzoek en bovengenoemde laboratorium-onderzoekingen verricht. Voorafgaande aan de intra-articulaire ^{198}Au -injectie vond röntgenonderzoek van de knieën en bekken plaats. Vervolgens werd het röntgenonderzoek van de knieën jaarlijks herhaald.

Voor de intra-articulaire ^{198}Au -injectie werd het gewricht zoveel mogelijk leeggepuncteerd en door dezelfde naald 5 mCi ^{198}Au in 10 cc 0.9% NaCl, geïnjecteerd. Het colloïdaal ^{198}Au werd geleverd door Philips-Duphar en de deeltjes-grootte bedroeg merendeels 5 - 10 nm. Na de injectie werd de knie gezwachteld en de patiënt werd voorgeschreven de daaropvolgende drie dagen volledig bedrust te houden met het advies het behandelde kniegewricht zo min mogelijk te buigen. Om de verdeling van de radioactiviteit in het gewricht en de lek van ^{198}Au -deeltjes uit het gewricht na te gaan, werd een frontale en laterale scan van het kniegewricht binnen 24 uur na de injectie gemaakt en metingen boven het kniegewricht, inguinale lymfeklieren, abdomen en lever verricht. Genoemde metingen werden de tweede, vierde, zevende, tiende en veertiende dag herhaald. Na de drie dagen bedrust werd patiënt, complicaties of andere redenen voor opname voorbehouden, uit de klinische observatie ontslagen.

3. Resultaten van de bestralings-synovectomie

Omdat het doel van de intra-articulaire ^{198}Au -injectie het verminderen of doen verdwijnen van pijn en hydrops met een zo goed mogelijk behoud van de functie van het desbetreffende gewricht is, werd bij het vervolgonderzoek aan deze twee verschijnselen aandacht besteed.

Voor de injectie waren er van de 41 kniegewrichten (fig. 27) 25 met veel en 15 met matige pijn. Een jaar na de injectie hadden er nog drie veel en vier matige pijn van het behandelde gewricht. Twee van de drie knieën met veel pijn ondergingen vervolgens een operatieve synovectomie en de derde patiënt overleed — vijf maanden na de injectie — aan een septicaemie, zeer waarschijnlijk geen verband hebbende met deze

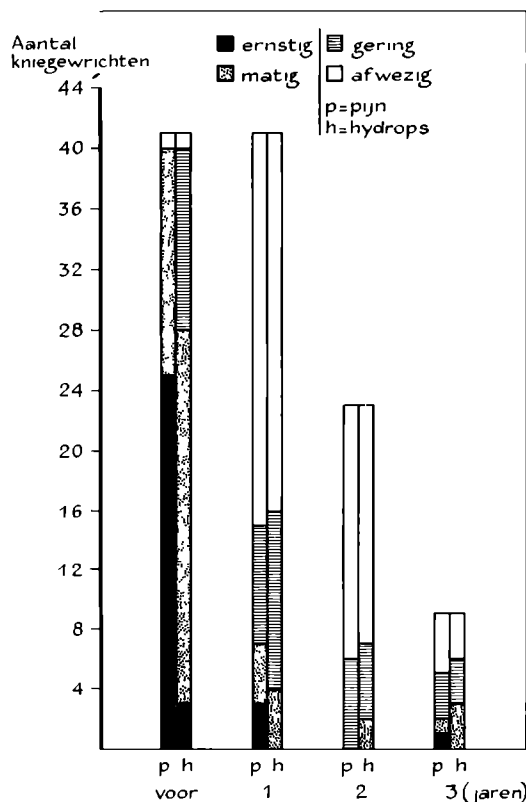


Fig. 27. Effect van de bestralingssynovectomie (5 mCi ^{198}Au intra-articulair) op de ernst van de pijn en de hydrops in het kniegewricht bij 41 ontstoken kniegewrichten.

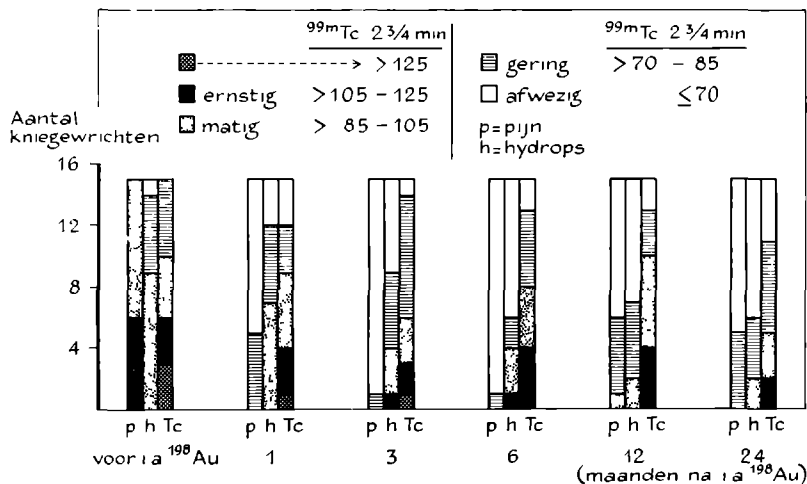


Fig. 28. Effect van de bestralings-synovectomie na resp 1, 3, 6, 12 en 24 maanden op de ernst van de pijn, hydrops en de $2\frac{3}{4}$ minuten-waarde van de ^{99m}Tc -opname in het kniegewricht bij 15 ontstoken kniegewrichten.

injectie. Bij 40 patiënten nam in meer of mindere mate de hydrops af. Na een vervolgonderzoek van minstens twee jaar bestond er nog een geringe pijn en/of hydrops bij respectievelijk zes of zeven van de 23 patiënten. Er valt te vermelden dat één van de onderzochte patiënten niet meer aan verdere controle kon deelnemen omdat hij 30 maanden na de injectie aan een myocardinfarct was overleden. Van de negen patiënten die een vervolgonderzoek van 36 tot 47 maanden ondergingen, bestond er bij twee van de patiënten een duidelijke toename van de pijn en was de hydrops bij één patiënt licht toegenomen. De patiënt die drie jaar na de intra-articulaire injectie nog ernstige pijn had werd geopereerd (vervangings-arthroplastiek en gedeeltelijke synovectomie).

De resultaten van het intra-articulair ^{198}Au werden behalve op het verloop van de pijn en de hydrops ook ten aanzien van de ^{99m}Tc -meetwaarden langer dan twee jaar en maximaal 35 maanden (gem. 28.9) bij 15 patiënten in leeftijd variërend van 25 tot 62 jaar (gem. 49.2) bestudeerd. Bij elf van deze patiënten vertoonde het röntgenologisch onderzoek van de kniegewrichten voor de intra-articulaire injectie ernstige en bij de overige vier geen of minimale afwijkingen. De resultaten van het intra-articulair ^{198}Au werden behalve op het verloop van de pijn en de hydrops ook ten aanzien van de ^{99m}Tc -meetwaarden bestudeerd (fig. 28). Het effect op de pijn was na drie maanden maximaal en in de periode van zes tot twaalf

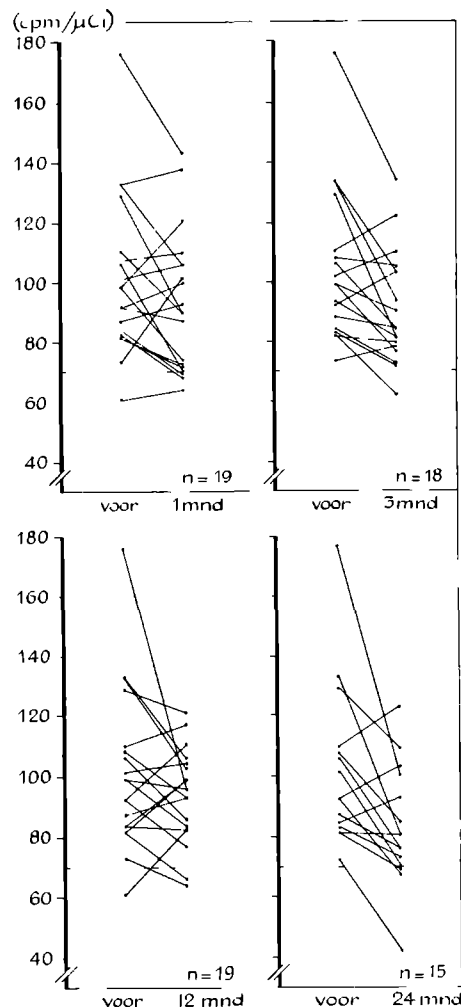


Fig 29 De ^{99m}Tc -opname in het kniegewricht gemeten $2\frac{3}{4}$ minuut na intraveneuze injectie, vergeleken voor en resp 1, 3, 12 en 24 maanden na de bestralings-synovectomie bij ontstoken kniegewrichten

maanden na de injectie ontstond er weer een geringe toename van de pijn. Wat betreft de hydrops werd het beste resultaat na zes maanden bereikt, waarna geen duidelijke veranderingen meer optraden. De ^{99m}Tc -meetwaarden na $2\frac{3}{4}$ minuut waren reeds een maand na de injectie significant gedaald ($P_{\text{sw}} < 0,01$). Het verschil met de meetwaarden voor de behandeling werd geleidelijk minder na drie, zes en twaalf maanden; de

overschrijdingskansen bedroegen resp. $0,01 < P_{sw} < 0,02$; $0,05 < P_{sw} < 0,1$ en $P_{sw} = 0,28$. Vervolgens werd bij een aantal van deze patiënten na 24 tot 35 maanden (gem. 28,9) weer een lager ^{99m}Tc -opname ($P_{sw} < 0,01$) vastgesteld. Meetwaarden boven de 125 cpm/ μCi , die bij drie van de bovengenoemde patiënten voor de intra-articulaire ^{198}Au -injectie werden vastgesteld, werden één jaar na de injectie niet meer waargenomen. Een overzicht van het beloop van de ^{99m}Tc -meetwaarden na minimaal één, drie, twaalf en vierentwintig maanden na de intra-articulaire ^{198}Au -injectie toont figuur 29.

Toevalligerwijs was de enige patiënt, bij wie zich nevenverschijnselen na de intra-articulaire ^{198}Au -injectie ontwikkelden, ook de eerste patiënt, die met deze therapie werd behandeld. De ziektegeschiedenis was als volgt.

Een 79-jarige man, die al meer dan acht jaar aan een reumatoïde artritis zou lijden, werd reeds geruime tijd met hydroxychloroquinesulfaat behandeld. In het verleden had hij gedurende zes maanden aurothioglucose injecties intramusculair gekregen, die in verband met een toxicodermie werden gestaakt. De voornaamste klacht was ernstige pijn met zwelling van de rechter knie, waardoor hij met moeite kon lopen. Hij had tweemaal een myocardinfarct doorgemaakt. Wegens een hypertensie gebruikte hij reserpine. Vele malen was de rechter knie in de afgelopen jaren zoveel mogelijk leeggepuncteerd. Aanvankelijk met tijdelijk goed effect op de pijn en de zwelling, echter het laatste jaar zonder resultaat. Bij lichamelijk onderzoek bleek hij ondanks zijn leeftijd een tamelijk vitale man, die kortademig was in rust. Er bestond een enorme zwelling van de rechter knie, die zeer warm was met bewegingspijn en bewegingsbeperking, gepaard gaande met een forse hydrops en een matig verdikt gewrichtskapsel. De omtrek van de rechter en linker knie ter hoogte van de mediale gewrichtspleet bedroegen respectievelijk 42 en 35 cm. Ook werden een vergroot hart en een licht verhoogde bloeddruk gevonden. Reeds geruime tijd werd er een operatieve synovectomie overwogen, echter in verband met de cardiale conditie en de leeftijd van patiënt werd tenslotte tot een bestralings-synovectomie door middel van 5 mCi colloïdaal ^{198}Au intra-articulair besloten. De dag na de injectie was het behandelde gewricht extreem pijnlijk en bij onderzoek duidelijk warmer dan voor de behandeling. De lichaamstemperatuur was van 37° gestegen naar 39° Celcius en de bezinkingssnelheid van de erythrocyten na een uur van 55 naar 106 mm. Zes dagen na de injectie was de pijn verdwenen en hoewel de knie nog warm en gezwollen was (41 cm) kon de patiënt uit het ziekenhuis worden ontslagen. Bij poliklinische controle, drie weken na de intra-articulaire injectie, kon behalve een matige hydrops geen afwijking aan dit kniegewricht worden vastgesteld. Na vier maanden

bestond er nog een spoor hydrops en was de knieomtrek van 42 naar 35 cm verminderd. In verband met progressieve pijn en zwelling van de linker knie sedert ongeveer vijf maanden, die zeer kortdurend gunstig wat de pijn betreft, reageerde op intra-articulaire toediening van 25 mg hydrocortisonacetaat, vond 25 maanden na de bestralings-synovectomie van de rechter, ook eenzelfde behandeling in de linker knie plaats. Voorafgaande aan deze behandeling werd een ^{99m}Tc -onderzoek verricht, waarvan de meetwaarden $2\frac{3}{4}$ minuut na intraveneuze injectie voor de rechter en linker knie respectievelijk 51,0 en 102,9 cpm/ μCi bedroegen. Twee maanden na deze intra-articulaire ^{198}Au -injectie in de linker knie, was genoemde knie niet meer pijnlijk en bij onderzoek bestond er nog een matige hydrops en een geringe warmte. Patiënt kon goed lopen. De ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ minuut bedroeg voor de rechter en linker knie respectievelijk 49,5 en 74,8 cpm/ μCi . Een verder vervolgonderzoek kon niet meer plaatsvinden omdat patiënt 30 maanden na de eerste bestralings-synovectomie aan een myocardinfarct is overleden.

Voor en elk jaar na de intra-articulaire ^{198}Au -injectie vond röntgenologisch onderzoek van de kniegewrichten plaats. De laatst verrichte röntgenopnamen werden met die van vóór de bovengenoemde injectie vergeleken. De röntgenprogressie werd in drie categorieën naar ernst van de progressie ingedeeld, namelijk 0 : geen zichtbare progressie; 1 : lichte tot matige progressie van erosies en/of vernauwing van de gewrichtsspleet en 2 : ernstige progressie van de onder 1 genoemde afwijkingen. Tevens werd de ^{99m}Tc -meetwaarden ($2\frac{3}{4}$ minuut na intraveneuze injectie) van de metingen, die het laatst waren verricht, arbitrair naar hoogte in vier categorieën ingedeeld namelijk, 0 : 1 t/m 70; 1 : 70,1 - 85; 2 : 85,1 - 105; 3 : 105,1 - 125 cpm/ μCi . Een overzicht van de vergelijking van de röntgenologische progressie en deze ^{99m}Tc -meetwaarden toont figuur 30. Er blijkt bij deze onderzochte negentien patiënten, waarvan het vervolgonderzoek na de injectie 12 tot 35 maanden (gcm. 24,8) bedroeg, een zeer duidelijke relatie tussen de hoogte van genoemde meetwaarden en de progressie van de röntgenologische afwijkingen van het kniegewricht te bestaan. Met de rangcorrelatietoets van Spearman is de correlatiecoëfficiënt r 0,85 en de overschrijdingskans $P < 0,001$.

Zoals beschreven in par. 2 van dit hoofdstuk werden op verschillende dagen na de intra-articulaire ^{198}Au -injectie metingen van de radioactiviteit boven de kniegewrichten, inguinale lymfklieren, abdomen en lever bij de eerste 10 patiënten verricht. De meetwaarden boven de kniegewrichten lagen merendeels op de halfwaardelijijn van het ^{198}Au ($T^{1/2} = 2,7$ dagen).

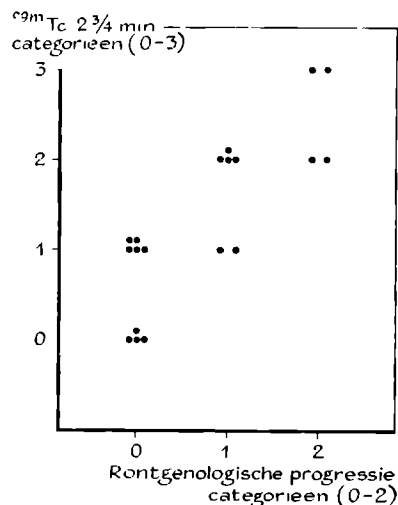


Fig. 30. Vergelijking tussen de ^{99m}Tc-opname (ongeveer ten tijde van het röntgenonderzoek), 2¾ minuut na intraveneuze injectie en de röntgenologische progressie 12-34 maanden (gem. 21) na intra-articulaire ¹⁹⁸Au-toediening. Röntgenologische categorieën, 0 = afwezig, 1 = licht tot matige progressie van erosies en/of vernauwing van de gewrichtsspleet; 2 = ernstige progressie.
^{99m}Tc-opnamecategorieën: 0 = 1 t/m 70 cpm/μCi; 1 = 70,1 - 85 cpm/μCi; 2 = 85,1 - 105 cpm/μCi; 3 = 105,1 - 125 cpm/μCi.

Meetwaarden boven de lieslymfklieren, abdomen en lever leverden op de verschillende dagen waarden op, variërend van 0,17 tot 0,33% van de meetwaarden die op dezelfde dagen boven de kniegewrichten werden gevonden. Nadat het onderzoek bij deze 10 patiënten was afgesloten, werden nog in incidentele gevallen dergelijke controlemetingen uitgevoerd, waarbij soms grotere lekkage van radioactiviteit uit het kniegewricht werd gevonden, tot maximaal 2,5% boven de inguinale lymfklieren, abdomen of lever.

4. Vervolgonderzoek van patiënten met gonarthritiden bij wie een operatieve synovectomie werd verricht

Het vervolgonderzoek van de operatieve synovectomie werd verricht, bij acht patiënten, zes vrouwen en twee mannen in leeftijd variërend van 14 tot 72 jaar (gem. 42.4). De vier oudste patiënten waren lijdende aan een reumatoide arthritis, twee hiervan hadden ernstige röntgenologische afwijkingen van de kniegewrichten. Van de overige patiënten

hadden er twee een monoarticulaire arthritis en in het histologische preparaat van de synovia waren er tekenen van een niet specifieke chronische ontsteking. Eén patiënt was lijdende aan juveniele reumatoïde arthritis en één aan colitis ulcerosa. Behalve bij de twee genoemde patiënten, bestonden er geen of minimale röntgenologisch aantoonbare afwijkingen van de overige kniegewrichten. Voor de operatie bestond er ernstige pijn en hydrops bij één patiënt, matige en lichte pijn hadden er respectievelijk vijf en twee patiënten en wat de hydrops betreft, deze was matig bij vijf en licht bij drie patiënten. Een maand na de operatie was de pijn en vooral de hydrops duidelijk verminderd. Pijn was na 12 en 24 maanden nog maar bij één patiënt aanwezig. Hydrops bleef bij één patiënt bestaan. Er was een opvallende stijging van de ^{99m}Tc -opname een maand na de operatie. De meetwaarden hiervan waren na drie en zes maanden in het algemeen nog hoger dan voor de operatie, echter lager in vergelijking met de waarden een maand na de behandeling. Na 12 maanden was er een aanwijzing voor een significante daling van de ^{99m}Tc -waarde, vergeleken met de meetwaarden voor de operatie ($P_{sw} < 0,1$). Significant was het verschil van deze meetwaarden voor en 24 maanden na de operatie ($0,01 < P_{sw} < 0,02$). De beschreven resultaten van de operatieve synovectomie worden in figuur 31 getoond.

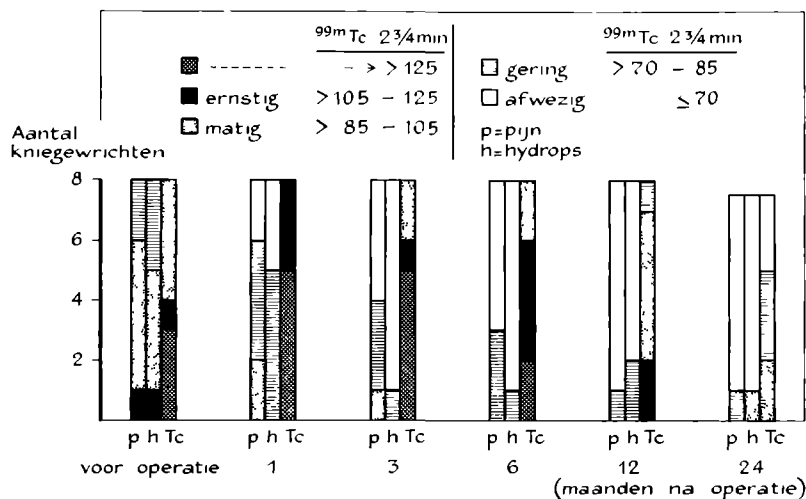


Fig. 31. Effect van de operatieve synovectomie op de ernst van de pijn, hydrops en de ^{99m}Tc -opname in het kniegewricht. 2 3/4 minuut na intraveneuze injectie van 200 μCi , na resp. 1, 3, 6, 12 en 24 maanden.

Tabel XXI.

VERGELIJKING VAN DE RESULTATEN BIJ VIER PATIËNTEN MET EEN DUBBELZIJDIGE GONARTHRITIS, DIE WERDEN BEHANDELD MET EEN OPERATIEVE SYNOVECTOMIE AAN EEN KNIE EN EEN BESTRALINGSSYNOVECTOMIE AAN DE ANDERE KNIE.

Patiënten no.	Voor						Na 1 mnd						Na 3 mnd					
	p	h	Tc	p	h	Tc	O			B			O			B		
							p	h	Tc	p	h	Tc	p	h	Tc	p	h	Tc
1	2	2	99.0	2	2	101.3	0	0	142.8	0	1	106.1	0	0	115.0	0	1	110.0
2	1	1	100.5	2	1	98.5	1	0	102.3	1	0	122.1	1	0	74.2	1	0	89.8
3	2	2	148.1	2	2	128.9	1	1	153.7	0	2	89.7	1	1	139.1	0	0	80.5
4	2	3	141.8	2	2	133.1	1	1	122.3	0	2	106.1	0	0	102.2	0	1	93.5

Patiënten no.	Na 6 mnd						Na 12 mnd						Na 24 mnd					
	p	h	Tc	p	h	Tc	O			B			O			B		
							p	h	Tc	p	h	Tc	p	h	Tc	p	h	Tc
1	0	0	100.0	0	0	104.2	0	0	96.8	0	0	104.2	0	0	63.0	1	0	70.0
2	1	0	104.0	1	0	119.5	1	0	97.1	0	0	95.9	n.v.			n.v.		
3	0	1	119.2	0	1	108.6	1	1	121.6	1	1	120.7	1	2	99.4	0	2	108.8
4	0	0	109.5	0	1	109.4	0	1	105.9	0	1	106.4	0	0	79.7	0	0	80.5

O = operatieve synovectomie;

B = bestralingssynovectomie ($5\text{mCi}^{198}\text{Au}$ i.a.)

De pijn (p), hydrops (h) zijn naar ernst in 4 klassen ingedeeld:

0 = afwezig, 1 = gering, 2 = matig, 3 = ernstig

Tc = $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat-opname in het kniegewricht na $200\text{ }\mu\text{Ci}$ i.v.

Bij vier patiënten, allen vrouwen, leeftijd 25, 31, 50 en 62 jaar, lijdende aan een dubbelzijdige gonarthrit, die aan de verschillende voorwaarden voor het ondergaan van een bestralings-synovectomie (par. 2) voldeden, werd één kniegewricht behandeld met een operatieve en de andere met een bestralings-synovectomie. Deze behandelingen vonden met een tijdsverschil van maximaal 14 dagen plaats. Röntgenologische afwijkingen van de kniegewrichten waren bij twee patiënten beiderzijds ernstig en bij twee afwezig tot gering. Bij één van de patiënten met beiderzijds ernstige botdestructies bestond er ook beiderzijds een valgusstand van ongeveer tien graden. Het vervolgonderzoek strekte zich uit over een periode van minstens 12 maanden en bij drie dezer meer dan twee jaar. In tabel XXI wordt een overzicht van het beloop van de genoemde behandelingen op de pijn, hydrops en ^{99m}Tc -opname in het kniegewricht getoond. Patiënte no. 3 was lijdende aan een colitis ulcerosa en de drie overige patiënten hadden een reumatoïde artritis. Met uitzondering van de geopereerde knie van één patiënte bestond er een maand na beide bovengenoemde behandelingen een duidelijke vermindering van de pijn. De hydrops verminderde na een maand reeds bij alle geopereerde knieën, terwijl een vermindering na intra-articulair ^{198}Au maar bij twee werd waargenomen. Ook na drie, zes, en twaalf maanden was er bij één patiënt geen effect op de klacht pijn na de operatie. Het gunstige effect op de pijn en de hydrops bleef ook, uitgezonderd één patiënte bij wie een toename van de hydrops in beide knieën werd waargenomen, 24 maanden na de therapie bestaan. Na één maand werd er bij drie van de vier geopereerde knieën een stijging van de ^{99m}Tc -opname gezien. Na 3 maanden was er een daling tot een waarde, die bij drie van de vier beneden die van vóór de ingreep lag. Na 6 maanden werd er bij twee patiënten enige stijging en bij de andere twee een daling van ^{99m}Tc -opname waargenomen. Na 12 maanden veranderden deze meetwaarden weinig. Slechts bij één patiënt daalde 2 jaar na operatieve synovectomie de ^{99m}Tc -opname tot normale waarde. Wat het beloop van de ^{99m}Tc -meetwaarden op de bestralings-synovectomie betreft, werd er na één maand bij twee van de vier patiënten een stijging waargenomen. De laagste meetwaarden bij de verschillende metingen (resp. na drie, zes en twaalf maanden) werden bij drie van de vier patiënten na drie maanden gevonden. Na 24 maanden lagen de drie verrichte waarden beneden de meetwaarden, gevonden voor de intra-articulaire ^{198}Au -injectie. Bij de onderzoeken die respectievelijk 12 en 24 maanden plaatsvonden werden bij geen van de patiënten duidelijke verschillen in ^{99m}Tc -opname gevonden tussen de geopereerde knie en de knie die met intra-articulair ^{198}Au was behandeld.

5. *Samenvatting en beschouwing*

Van de 41 patiënten, die met een bestralings-synovectomie (5 mCi ^{198}Au intra-articulair) wegens gonarthrits werden behandeld was er één jaar na genoemde behandeling geen pijn of hydrops meer aanwezig in respectievelijk 63% en 61% van deze gewrichten. Twee jaar na de intra-articulaire ^{198}Au -injectie nam het percentage met een gunstig effect op de pijn en de hydrops nog enigszins toe en bedroeg toen respectievelijk 74 en 70%. In de periode van twee tot drie jaar na de behandeling vond een procentuele toename van de pijnklachten en de hydrops plaats; deze waren na drie jaar resp. 44 en 33%. Hierbij dient te worden aangetekend dat na twee en drie jaar het aantal onderzochte patiënten in plaats van 41 na een jaar resp. 23 en 9 bedroegen. De vermindering van het aantal onderzochte personen zou de procentuele uitkomsten wel eens gunstig beïnvloed kunnen hebben, omdat bijv. twee patiënten met de meeste klachten inmiddels geoperceerd werden.

De resultaten van dit onderzoek komen in grote lijnen overeen met de resultaten van andere auteurs, o.a. Gunning c.s. (1965) vond 86% van de patiënten goed of verbeterd bij een „follow-up” van 3.2 jaar. Graham c.s. (1970) vond daarentegen een goed resultaat bij 70%, de gemiddelde follow-up was echter maar 5.5 maand. De patiënten van laatstgenoemde auteur hadden allen een Bakerse cyste, en in verband hiermee en afhankelijk van de grootte hiervan, werd variërend 10 tot 15 mCi ^{198}Au intra-articulair toegediend. De dosis door de eerstgenoemde auteur gebruikt bedroeg 5 mCi. Het is momenteel nog niet met zekerheid te zeggen of een hogere dosis radioactiviteit ook samen gaat met betere resultaten.

In vergelijking met het effect op de pijn en de hydrops valt op dat de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -meetwaarde kort na de injectie ($2\frac{3}{4}$ minuut) weliswaar een daling vertoonde, doch minder spectaculair dan men op grond van de vermindering van pijn en hydrops zou verwachten. Slechts bij een enkele patiënt werd de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -opname normaal (70 cpm/ μCi). Het effect op de pijn en de hydrops bereikte zijn maximum, drie en zes maanden na de intra-articulaire injectie, waarna vervolgens bij de onderzochte 15 patiënten een toename van deze klinische parameters optreedt. De resultaten op de pijn en de hydrops, één en twee jaar na de behandeling, waren praktisch evenredig. Wat de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -meetwaarden betreft was er weinig verschil in de bepalingen die respectievelijk 3, 6, 12 en 24 maanden na de behandeling werden uitgevoerd. Normale waarden werden maar bij vier van de vijftien patiënten twee jaar na de intra-articulaire ^{198}Au -injectie geconstateerd. Dit zou erop kunnen wijzen dat de intra-articulaire radionuclide-behandeling slechts zelden tot een volledige en

blijvende eradicatie van de synoviale ontstekingsreactie leidt. Tenzij men moet aannemen dat na een dergelijke behandeling andere normale waarden gelden voor ^{99m}Tc -opname, waarvoor tot nog toe onvoldoende argumenten bestaan.

Ook na operatieve synovectomie werd in een vervolgonderzoek, waarbij acht patiënten betrokken waren, een discrepantie gevonden tussen de veranderingen in ^{99m}Tc -waarden enerzijds en pijn en hydrops anderzijds, waarbij vooral de hoge ^{99m}Tc -waarden gedurende de eerste drie maanden na de operatieve synovectomie opvielen welke vermoedelijk te wijten zijn aan de regeneratie van de synovia gepaard gaande met een verhoogde doorbloeding. Echter ook één en twee jaar na de operatie werden nog verhoogde waarden gevonden, evenals dat na bestralings-synovectomie het geval was. Uit de lagere ^{99m}Tc -waarden, uit de minder frequente hydrops en de mindere pijnklachten mag men wellicht concluderen dat de persisterende of recidiverende ontsteking minder actief is dan voor de genoemde behandelingen. Vanuit deze conceptie lijkt de ^{99m}Tc -methode een gevoeliger parameter dan het fysisch diagnostisch schatten van pijn en hydrops. De afwezigheid van pijn, die vooral de eerste twee jaar na de bestralings-synovectomie bestaat, zou ook kunnen betekenen dat de geregenereerde synovia a.h.w. „gedenerveerd” is. De verminderde neiging tot hydrops zou — veronderstellenderwijs — kunnen berusten op verminderde productie-activiteit van de synoviale bekleedingscellen. Een geheel andere, hoewel veel minder waarschijnlijke veronderstelling is, dat de geregenereerde synovia zodanig ten opzichte van de oorspronkelijke synovia veranderd zou zijn dat de normaalwaarden van de ^{99m}Tc op een hoger niveau zouden zijn komen te liggen.

De zeer significante correlatie gevonden bij de 19 patiënten, die een bestralings-synovectomie hadden ondergaan van de hoogte van de ^{99m}Tc -meetwaarden en de röntgenologische progressie van de gewrichts-afwijkingen, doet veronderstellen dat de ^{99m}Tc -meetwaarde misschien van belang voor de prognose van de gewrichtsafwijkingen zou kunnen zijn.

De in dit hoofdstuk beschreven resultaten van respectievelijk operatieve synovectomie en intra-articulaire toediening van radioactief goud kunnen niet vergeleken worden, omdat de beide onderhavige patiëntengroepen belangrijke verschillen vertoonden ten aanzien van o.a. leeftijd en ernst der röntgenafwijkingen. Bij vier patiënten met vergelijkbare klachten en röntgenafwijkingen van de beide kniegewrichten werden er na een bestralings-synovectomie van het ene en een operatieve synovectomie van het andere kniegewricht geen duidelijke verschillen van de resultaten zowel wat pijn en hydrops als wat de ^{99m}Tc -meetwaarden betreffen, gevonden.

In verband met de mogelijke, niet voorspelbare lek uit het gewricht van de radioactiviteit na de bestralings-synovectomie dient de leeftijdsgrens van 45 jaar gehandhaafd te blijven. Overigens hebben de weergegeven ervaringen geen duidelijke argumenten opgeleverd voor een betere of een langduriger uitwerking van de operatieve synovectomie of voor de intra-articulaire ^{198}Au -toediening. Laatstgenoemde behandeling heeft enkele grote praktische voordelen, nl. dat de patiënt geen operatieve behandeling en anaesthesie hoeft te ondergaan en met een veel kortere hospitalisatie kan worden volstaan. Bovendien kan veel sneller het behandelde kniegewricht weer worden belast. Een eventuele herhaling van de bestralings-synovectomie — in geval van recidief — zal in het algemeen ook op veel minder bezwaar stuiten dan herhaling van operatieve synovectomie.

Uit het verloop van de gehanteerde klinische parameters — pijn en hydrops — en van de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -meetwaarden kan men afleiden dat in de grote meerderheid der patiënten zowel de operatieve synovectomie als de intra-articulaire toediening van ^{198}Au , tot een aanzienlijke vermindering, doch niet tot het verdwijnen van de ontstekingsactiviteit in het kniegewricht leidt. Wanneer op deze wijze de gewrichtsdestructie kan worden afgeremd moeten beide vormen van behandeling als aanwinst voor de behandeling van chronische gonarthrit van niet-infectieuze oorsprong worden beschouwd. De gevonden correlatie tussen röntgenologische progressie en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -opname na bestralings-synovectomie wijst in deze richting.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Bij het onderzoek van gewrichtsontstekingen stuit men vaak op de moeilijkheid dat een objectieve getalsmatige graadmeter hiertoe ontbreekt. Hiervoor zou in aanmerking dienen te komen een methode, die directe informatie geeft over de ernst van de arthritis, in tegenstelling tot de — frekwent toegepaste — enkelvoudige indirecte methoden, die in variabele mate afhankelijk zijn van invloeden buiten het gewricht gelegen. De mogelijkheid, door verschillende auteurs geopperd, dat door middel van radionucliden zoals o.a. ^{133}Xe en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat exakte meetwaarden kunnen worden verkregen ten aanzien van gewrichtsontsteking, was de aanleiding tot onderhavig onderzoek. De voornaamste reden, dat $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat werd gekozen was de eenvoudige wijze van toediening, te weten intraveneus in tegenstelling tot de intra-articulaire toediening van ^{133}Xe . De meetmethoden met radionucliden reflecteren vermoedelijk vooral de vaatveranderingen (vaatproliferatie, vasodilatatie, vaatcongestie en endotheellesies), die een essentieel facet van de synoviale ontstekingsreactie vormen. Volgens sommige auteurs zijn de vaatveranderingen bij een synovitis primair, echter anderen menen dat de verschillende componenten van een synovitis gelijktijdig kunnen optreden.

Voor de in dit proefschrift beschreven onderzoeken werd de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat-perfusie techniek, zoals beschreven door Dick c.s. 1970, ter bepaling van de ontstekingsactiviteit in het kniegewricht als uitgangspunt genomen. De methode werd nader uitgewerkt en gemodificeerd. De gebruikte apparatuur werd voor elk onderzoek gecontroleerd met een ^{57}Co bronnetje, dat eenzelfde energiespectrum heeft als $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Ook werd correctie op de ingespoten dosis ingevoerd. Bij het bestuderen van de details van de methode bleek, dat inspanning bij normale personen invloed had op de hoogte van de gevonden meetwaarden. In verband hiermee werd een rustperiode van een bepaalde duur (namelijk één uur) direct voorafgaande aan elk onderzoek ingevoerd. De reproduceerbaarheid van de waarden na het invoeren van genoemde rustperiode was niet optimaal, maar duidelijk beter dan de desbetreffende in de literatuur vermelde gegevens. Binnen een groep gezonde proefpersonen bestond er een grote spreidingsbreedte; correlaties met leeftijd,

geslacht, lengte, gewicht en knieomtrek konden niet worden vastgesteld. Een bruikbaar referentiepunt bij de te onderzoeken persoon werd niet gevonden, doch bleek ook geen essentiële voorwaarde voor de betrouwbaarheid van de uitkomst. De grote spreidingsbreedte zou mogelijk verklaard kunnen worden door individuele verschillen in de doorbloeding van de kniegewrichten. Opvallend was de significante — hoewel gering — hogere meetwaarden in de rechter knie ten opzichte van de linker knie.

Steeds werd een exponentiële toename van de radioactiviteit boven het kniegewricht gevonden, waarbij na ongeveer 20 minuten een „plateau-waarde” werd bereikt. Hoewel dus vooral in de eerste vijf minuten na de injectie een snelle stijging van de ^{99m}Tc -pertechnetaat-opname boven de knie gemeten, optreedt, bleek de standaarddeviatie voor de metingen op verschillende tijdstippen na de injectie praktisch dezelfde te zijn. De waarden kort na de injectie ($2\frac{3}{4}$ min) gaven bij de patiënten met een monoarticulaire of dubbelzijdige arthritis ten aanzien van de ernst van de ontstekingsactiviteit van de kniegewrichten evenveel informatie als de waarde op het plateau gemeten (na 20 tot 30 minuten). Zeer korte tijd, nl. enkele minuten, na intraveneuze injectie van ^{99m}Tc -pertechnetaat bleek reeds radioactiviteit in het synoviaalvocht aanwezig te zijn. Deze waarneming pleit er voor, dat direct na de injectie de grootte van de ^{99m}Tc -opname in het gewricht zowel door perfusie als door diffusie wordt bepaald. De veronderstelling in de literatuur, dat de radioactiviteit totdat het plateau is bereikt hoofdzakelijk intravasculair zou zijn wordt hierdoor tegengesproken. Zowel voor de te onderzoeken persoon als voor de onderzoeker is het uiteraard van belang de duur van het onderzoek zo kort mogelijk te houden. Op grond van de vermelde waarnemingen werd in een later stadium van deze studie alleen de $2\frac{3}{4}$ minuten-waarde na de intraveneuze injectie van $200\ \mu\text{Ci}$ ^{99m}Tc -pertechnetaat gemeten. Vergelijking van de meetwaarden van de kniegewrichten bij normale personen en de klinisch ontstoken kniegewrichten — een gewricht werd ontstoken genoemd indien tenminste palpatoir warmte of zwelling kan worden vastgesteld — bij de patiënten met een monoarticulaire en dubbelzijdige arthritis leverde een zeer significant verschil op. Als maximale normaalwaarden worden voor de $2\frac{3}{4}$ minuut en op het plateau respectievelijk $70\ \text{cpm}/\mu\text{Ci}$ en $90\ \text{cpm}/\mu\text{Ci}$ ^{99m}Tc gehanteerd. Deze arbitrair vastgestelde grenzen bleken een goed onderscheid te geven tussen de klinisch ontstoken en niet ontstoken kniegewrichten. Uiteraard gelden de bovengenoemde grenzen alleen voor de in dit onderzoek gebruikte meetopstelling.

Om de waarde van het ^{99m}Tc -onderzoek als kwantitatieve parameter

van de ontstekingsactiviteit in het kniegewricht te vergelijken met de klassieke klinische symptomen : pijn, warmte, zwelling en hydrops, werden laatstgenoemde ingedeeld in arbitraire categorieën van toenemende ernst (0 tot 3). De uitslag van het Technetiumonderzoek bleek zowel bij monoarticulaire als bij bilaterale gonarthrit zeer goed overeen te komen met de mate van warmte boven de mediale gewrichtsspleet. De overeenstemming met spontane pijn en zwelling was minder duidelijk, terwijl geen correlatie bestond met de mate van drukpijn en met de hydrops.

Bij een groep patiënten met klachten van pijn in de knie waarbij warmte en/of zwelling niet met zekerheid kon worden aangetoond, werd de diagnostische betekenis van de ^{99m}Tc -opname na $2\frac{3}{4}$ minuut in dit gewricht onderzocht. De histologische bevindingen, te weten vaat-afwijkingen (d.w.z. bij licht-microscopisch onderzoek vastgestelde vaat-proliferatie en vasodilatatie) en cellulair infiltraat, werden hiervoor in drie categorieën naar ernst ingedeeld. Er bestond een significante correlatie tussen de hoogte van de ^{99m}Tc -opname en de ernst van de vaat-afwijkingen. Uit dit onderzoek blijkt dat de ^{99m}Tc -pertechnetaat meetmethode voor het aantonen van een ontsteking gevoeliger is dan de klinische parameters warmte en zwelling.

Toepassing van de ^{99m}Tc -meetmethode in vervolgonderzoeken van de operatieve en de bestralings-synovectomieën (5 mCi ^{198}Au intra-articulair) liet een zeer duidelijke daling van de meetwaarden zien, die correleerde met vermindering van de pijnklachten en met verdwijning c.q. verminderen van de hydrops. In tegenstelling tot de bestralings-synovectomie werd na operatieve synovectomie gedurende de eerste zes maanden een duidelijke passagère stijging van de ^{99m}Tc -opname waargenomen, vermoedelijk als uiting van de regeneratie van de synovia.. Overigens waren er geen duidelijke verschillen in het resultaat van de operatieve en bestralings-synovectomie. Hoewel er steeds een vermindering van de ^{99m}Tc -opname optrad werden slechts zelden normale waarden bereikt binnen twee jaar na de ingreep. Overigens waren zelfs bij licht tot matig verhoogde ^{99m}Tc -meetwaarden vaak geen pijn of hydrops meer aanwezig. De meeste gereede verklaring is, dat er in deze gevallen sprake is van een „subklinische” recidief- of persisterende arthrititis. Anderszins is het niet uitgesloten dat voor geregenereerde synovia andere, d.w.z. hogere normaalwaarden gelden. Er bestond een significante correlatie tussen de hoogte van de ^{99m}Tc -waarde, genoteerd bij de laatste controle van de patiënten met een bestralings-synovectomie, en de röntgenologische progressie van de gewrichtsafwijkingen in het desbetreffende kniegewricht. Ook deze correlatie zou pleiten voor het frekwent aanwezig blijven van een — hoewel geringe — synovitis in de gere-

genereerde synovia. Hieruit zou een prognostische betekenis van het ^{99m}Tc -onderzoek verondersteld kunnen worden.

In verband met de variabele lek van radioactiviteit na intra-articulaire toediening van colloïdaal ^{198}Au uit het ontstoken kniegewricht, met als belangrijk nadeel de kans op chromosomenbeschadiging is het wenselijk voor alle zekerheid de leeftijdsgrens voor deze genoemde behandeling voorlopig op 45 jaar te handhaven. Boven deze leeftijd heeft de bestralingssynovectomie ten aanzien van de operatieve synovectomie het voordeel dat deze een zeer geringe belasting voor de patiënt betekent met een korte opnameduur in het ziekenhuis. Een toename van de functie-beperking, die bij de operatieve synovectomie nog wel eens wordt waargenomen hebben wij bij deze groep patiënten behandeld met een bestralings-synovectomie niet waargenomen. De vier patiënten, lijdende aan een gonarthritis beiderzijds, die zowel klinisch als röntgenologisch in grote lijnen vergelijkbaar waren, waarbij de beide methoden van behandeling per patiënt werden vergeleken, leverden geen duidelijke verschillen ten aanzien van de klinische parameters en van de ^{99m}Tc -meetwaarde op.

„Perfusie-onderzoek” van het kniegewricht door middel van ^{99m}Tc -pertechnetaat lijkt een objectieve kwantitatieve en redelijk goed reproduceerbare graadmeter van eventueel aanwezige ontstekingsactiviteit, zelfs wanneer wordt volstaan met kortdurende metingen, enkele minuten na de intraveneuze injectie van het radionuclide. Omdat de meetwaarde boven het kniegewricht hoofdzakelijk bepaald wordt door de bloed-doorstroming en door de diffusie vanuit de synoviale bloedvaten kan de methode worden aangemerkt als een relevante directe parameter van de ontstekingsactiviteit. Mits men beschikt over de nodige outillage is het ^{99m}Tc -onderzoek van het kniegewricht betrekkelijk eenvoudig uit te voeren. Hoewel de stralenbelasting zeer gering is, wordt de toepassing gelimiteerd door het feit dat er sprake is van een intracorporale isotooptechniek. Dank zij de grote gevoeligheid van de methodiek kan ^{99m}Tc -onderzoek van nut zijn als hulpmiddel voor de diagnostiek van dubieuze arthritiden van het kniegewricht. Daarnaast zal het voornaamste toepassingsgebied vermoedelijk liggen in klinisch-wetenschappelijk onderzoek, b.v. wanneer men het effect van lokale of algemene therapieën op de ontstekingsactiviteit in de knieën zo exakt mogelijk wil bepalen.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

A difficulty often encountered in the study of various forms of arthritis is the lack of an objective numerical measure of severity. This difficulty might be overcome by a method which, unlike the frequently used simple indirect methods that depend to a variable extent on extra-articular influences, gives direct information on the severity of arthritis. Several authors have suggested the possibility of obtaining exact, measurable values on arthritis with the aid of radionuclides such as ^{133}Xe and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnetate; and this suggestion prompted the present study. The main reason for choosing $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnetate was the simplicity of administration: intravenous injection, as against intra-articular administration of ^{133}Xe . The measuring methods using radionuclides probably reflect above all the vascular changes (vascular proliferation, vasodilatation, vascular congestion and endothelial lesions) which are an essential facet of the synovial inflammatory reaction. Some authors consider the vascular changes in synovitis to be the primary component, but others believe that the various components of synovitis can occur simultaneously.

For the investigations described in this thesis, the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnetate perfusion technique described by Dick et al. (1970) for determination of inflammatory activity in the knee-joint was taken as basic technique, which was further elaborated and modified. For each examination the apparatus used was checked with the aid of a ^{57}Co source which has the same energy spectrum as $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Moreover, a correction on the dose injected was introduced. A study of the details of the method disclosed that, in normal subjects in particular, exertion influenced the height of the values measured. In view of this, a rest period of fixed duration (1 hour) was introduced immediately before each examination. The reproducibility of the values obtained after introduction of this rest period was not optimal but evidently better than the corresponding data presented in the literature. There was a considerable range of variation within a group of normal test subjects; correlations with age, sex, height, weight and knee circumference could not be established. No reliable individual reference point was found, but this proved not to be an essential requirement for the reliability of the result. The wide range of variation might possibly be explained by individual differences in the vascularization of the knee-joints. A striking finding

was that values measured in the right knee were slightly — but significantly — higher than those in the left knee.

In all cases an exponential increase in radioactivity over the knee-joint was found, and a 'plateau value' was attained after about 20 minutes. Although a rapid increase in ^{99m}Tc pertechnetate uptake measured over the knee occurred in particular during the first five minutes, the standard deviation for the measurements at varying intervals after injection proved to be practically the same. In patients with a monoarticular or bilateral arthritis, the values measured shortly (165 seconds) after injection gave as much information on the severity of the inflammatory activity in the knee-joints as the value measured on the plateau (after 20 - 30 minutes). Very shortly (a few minutes) after intravenous injection of ^{99m}Tc pertechnetate, radioactivity proved to be already present in the synovial fluid. This observation would seem to suggest that the extent of ^{99m}Tc pertechnetate uptake in the joint is determined by perfusion as well as by diffusion. It contradicts the assumption made in the literature that, until the plateau is attained, radioactivity should be present mainly intravascularly. Of course it is important to the subject examined as well as to the investigator to minimize the duration of the examination. On the basis of the abovementioned observations, measurements in a subsequent stage of this study were confined to the 165-second value after intravenous injection of 200 μCi ^{99m}Tc pertechnetate. Comparison of the measured values for the knee-joints of normal persons with those for clinically inflamed knee-joints (a joint was considered inflamed if at least heat or swelling could be established by palpation) in patients with monoarticular and bilateral arthritis disclosed a highly significant difference. Maximum normal values accepted for 165 seconds and plateau were 70 cpm/ μCi and 90 cpm/ μCi ^{99m}Tc , respectively.

For comparison of the value of the ^{99m}Tc study as quantitative parameter of inflammatory activity in the knee-joint with the classical clinical symptoms pain, heat, swelling and hydrops, the latter were classified in arbitrary categories of increasing severity (0 to 3). Both in monoarticular and in bilateral gonarthrosis, the result of the Technetium study was found to show an excellent correlation with the degree of heat over the medial articular space. The correlation with spontaneous pain and swelling was less unequivocal, and there was no correlation with the degree of tenderness and with hydrops.

In a group of patients with complaints of pain in the knee but with no definite evidence of heat and/or swelling, the diagnostic signifi-

cance of ^{99m}Tc uptake in this joint after 165 seconds was investigated. For this purpose the histological findings, i.e. vascular changes (that is to say microscopically demonstrable vascular proliferation and vasodilatation) and cellular infiltrate, were classified in three categories of severity. A significant correlation was found between the extent of ^{99m}Tc uptake and severity of vascular changes. This investigation showed that the ^{99m}Tc pertechnetate method is a more sensitive tool in diagnosing inflammation than the clinical parameters heat and swelling.

Application of the ^{99m}Tc method in follow-ups on surgical and radiological synovectomies (5 mCi ^{198}Au intra-articularly) revealed a very distinct decrease in values measured, which correlated with alleviation of pain and disappearance or reduction of hydrops. Surgical synovectomy differed from radiological synovectomy in that an unmistakable transient increase in ^{99m}Tc uptake was observed during the first six postoperative months, possibly as an expression of synovial regeneration. Otherwise there were no marked differences in the results of surgical and radiological synovectomies. Although a decrease in ^{99m}Tc uptake always occurred, normal values were rarely attained within two years of the intervention. Even at a slight-to-moderate increase in ^{99m}Tc values measured, however, pain and hydrops often disappeared. The most apparent explanation is that these cases involved a 'subclinical' relapse or persistent arthritis. On the other hand, it cannot be excluded that other (i.e. higher) normal values apply to regenerating synovia. A significant correlation was established between the extent of ^{99m}Tc uptake recorded at the final follow-up on patients after radiological synovectomy on the one hand, and the radiological progression of the changes in the relevant knee-joint on the other hand. This correlation, too, could be interpreted as suggestive of frequent persistence of (slight) synovitis in the regenerated synovia. Moreover, it could be assumed that the ^{99m}Tc method can be of prognostic significance.

In view of the variable leakage of radioactivity from the inflamed knee-joint after intra-articular injection of colloidal ^{198}Au (with chromosomal damage as principal disadvantage), it seems advisable for the time being to maintain a lower age limit of 45 years for this therapy. Above this age limit, radiological synovectomy has the advantage over surgical synovectomy that it entails very little discomfort for the patient and requires a shorter period in hospital. Increased limitation of function, which is occasionally seen after surgical synovectomy, was not observed in this group of patients treated by radiological synovectomy. The four patients with bilateral gonarthrosis, who were roughly comparable in clinical and radiological terms and in whom the two methods of treatment

were compared per individual, showed no distinct differences in clinical parameters and ^{99m}Tc value measured.

'Perfusion studies' of the knee-joint with the aid of ^{99m}Tc pertechnetate would seem to yield an objective quantitative and fairly reproducible parameter of possibly present inflammatory activity, even if restricted to short-term measurements a few minutes after intravenous injection of the radionuclide used. Because the value measured over the knee-joint is mainly determined by the vascularization and by diffusion from the synovial blood vessels, the method can be described as a relevant direct parameter of inflammatory activity. If the proper equipment is available, ^{99m}Tc studies of the knee-joint are relatively simple. Although the radiation load is very small, application is limited by the fact that an intracorporeal isotope technique is involved. By virtue of its high sensitivity, the ^{99m}Tc technique can be a useful aid in the diagnosis of dubious arthritis of the knee-joint. An additional area of application will probably largely be in clinical research, e.g. for optimally exact determination of the effects of local or systemic therapies on inflammatory activity in the knee-joint.

Lors de l'examen des arthrites, on se heurte souvent à la difficulté qu'un nombre objectif qui en indique la gravité, manque. Une méthode donnant l'information directe sur la gravité de l'arthrite, contraire aux méthodes indirectes et simples — fréquemment pratiquées — dépendant à un degré variable d'influences hors de l'articulation, devrait entrer en considération. La possibilité — nommée par de différents auteurs — d'obtenir des valeurs exactes par moyen de radionucléides, comme le ^{133}Xe et la $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnétate, a donné sujet à l'étude dont il est question. La raison principale, pour laquelle la $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnétate était choisie, c'était le mode simple d'application, à savoir par voie intraveineuse, contraire à l'application intra-articulaire du ^{133}Xe . Les méthodes à l'aide de radionucléides reflètent probablement surtout les altérations vasculaires (prolifération, vasodilatation, congestion vasculaire et lésions de l'endothélium) constituant un aspect essentiel de la réaction inflammatoire synoviale. D'après certains auteurs, les altérations vasculaires sont primaires dans une synovite; d'autres, cependant, sont d'avis que les composants différents d'une synovite peuvent se présenter simultanément.

Pour les examens décrits dans la thèse qui nous occupe, la technique de perfusion à l'aide de la $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnétate, — comme elle a été décrite par Dick c.s. 1970, indiquant la gravité de l'activité inflammatoire dans l'articulation du genou —, a été prise comme point de départ. La méthode a été développée et modifiée. Les appareils dont on s'est servi, étaient contrôlés avant chaque examen à l'aide d'une source à ^{57}Co , ayant le même spectre d'énergie que la $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Egalement, une correction sur la dose injectée était introduite. A l'étude des détails de la méthode, il a paru que l'état d'activité de personnes normales influait sur la hauteur des valeurs trouvées. C'est pourquoi une heure de repos était introduite immédiatement avant chaque examen. La reproductibilité des valeurs, après l'introduction de la pause sus-nommée, n'était pas optimale, mais certainement meilleure que celle dont il est question dans la littérature concernant ce sujet. Des corrélations avec l'âge, le sexe, la taille, les poids et la circonférence du genou ne pouvaient pas être enregistrées. Un point de référence utilisable dans la personne à examiner n'était pas trouvé; aussi, cela ne parut-il pas être une condition essentielle pour la reproductibilité du résultat. La

grande variabilité des valeurs pourrait être expliquée par les différences individuelles de la circulation du sang dans l'articulation du genou. Ce qui frappait, c'étaient les valeurs significativement plus hautes — bien que de peu d'importance —, trouvées dans le genou droit comparé au genou gauche.

Chaque fois, une augmentation exponentielle de la radioactivité était trouvée au-dessus de l'articulation du genou; après 20 minutes une valeur „plateau” était atteinte. Bien que donc surtout pendant les premières cinq minutes après l'injection se montre une augmentation rapide de l'accumulation de la ^{99m}Tc -pertechnétate mesurée au-dessus du genou, l'écart type pour les valeurs mesurées à des moments différents après l'injection ne changeait presque pas. Les valeurs obtenues peu de temps après l'injection ($2\frac{3}{4}$ min) et celles mesurées au „plateau” (20 - 30 min.) donnaient autant d'information; ceci par rapport à la gravité de l'activité inflammatoire de l'articulation du genou chez les malades souffrant d'une arthrite monoarticulaire ou biarticulaire. Peu de temps — notamment quelques minutes —, après l'injection intraveineuse de la ^{99m}Tc -pertechnétate la radioactivité se montrait déjà dans le liquide synovial. Cette observation soutient l'hypothèse que, immédiatement après l'injection, l'accumulation de la ^{99m}Tc dans l'articulation est due à la diffusion. La supposition trouvée dans la littérature, que la radioactivité serait présente pour la plus grande partie dans les vaisseaux, est contestée par l'observation sus-nommée. Il est important, sans aucun doute, pour la personne à examiner aussi bien que pour l'examineur, de limiter autant que possible la durée de l'examen. Vu les observations susmentionnées, nous n'avons mesuré que la valeur - $2\frac{3}{4}$ minutes après l'injection intraveineuse de $200\ \mu\text{Ci } ^{99m}\text{Tc}$ -pertechnétate dans une période plus avancée de cette étude. La comparaison des valeurs mesurées aux articulations du genou des personnes normales et de celles des articulations du genou inflammées des malades souffrant d'une arthrite monoarticulaire et biarticulaire, — une articulation se nommait inflammée si, au moins, on observait la chaleur ou le gonflement à l'aide de la palpation —, a montré une différence remarquablement significative. Comme valeurs normales maximum s'emploient pour la valeur - $2\frac{3}{4}$ minutes et pour le plateau respectivement 70 et 90 cpm/ $\mu\text{Ci } ^{99m}\text{Tc}$.

Afin de pouvoir comparer la valeur de l'examen à l'aide de la ^{99m}Tc , étant un paramètre quantitatif de l'activité inflammatoire de l'articulation du genou, avec les symptômes cliniques classiques : la douleur, la chaleur, le gonflement et l'hydropisie, ceux-ci étaient placés dans des catégories arbitraires de gravité augmentante (0 à 3). Le résultat de l'examen à l'aide de la Technétium se trouvait être très bien

comparable, — au cas de la gonarthrite monoarticulaire aussi bien que biarticulaire — au degré de chaleur au-dessus du ménisque médial. La concordance avec la douleur spontanée et le gonflement était moins manifeste, tandis qu'il n'y avait pas de corrélation avec le degré de douleur par pression et de l'hydropisie.

Dans un groupe de malades souffrant de la gonalgie, où il n'y avait pas possible de montrer avec certitude la chaleur et/ou le gonflement, la signification diagnostique de l'accumulation de la ^{99m}Tc dans cette articulation après 2¾ minutes était étudiée. Dans ce but les résultats histologiques, à savoir les altérations vasculaires, c'est à dire la prolifération vasculaire et la vasodilatation observées lors de l'examen microscopique, et l'infiltrat cellulaire, étaient divisés en trois catégories d'après la gravité. La corrélation entre la hauteur de l'accumulation de la ^{99m}Tc et la gravité des altérations vasculaires était significative. Cette étude montre que la méthode d'indiquer une inflammation à l'aide de la ^{99m}Tc -pertechnétate est plus sensible que les paramètres cliniques, savoir la chaleur et le gonflement.

L'application de la méthode ^{99m}Tc lors des examens suivant aux synovectomies opératives et radiothérisées (5mCi ^{198}Au intra-articulaire) a montré une diminution bien manifeste des valeurs, corrélative à la diminution de la douleur et à la disparition c.q. diminution de l'hydropisie. Après la synovectomie opérative, nous avons observé, pendant les premiers six mois, une augmentation passagère de l'accumulation de la ^{99m}Tc , probablement manifestant une régénération de la synoviale : la synovectomie radiothérisée ne montrait pas ce phénomène. Du reste, il n'y avait pas de différences saillantes dans le résultat de la synovectomie opérative et radiothérisée. Bien qu'il y eût toujours une diminution de l'accumulation de la ^{99m}Tc dans l'articulation, les valeurs normales n'étaient que rarement atteintes pendant les deux ans après l'opération ou la radiothérapie. D'ailleurs, même quand les valeurs mesurées se montraient augmentées légèrement ou modérément, ni douleur ni hydropisie n'étaient plus présentes. L'explication la plus évidente c'est qu'il est question, dans ces cas, d'une arthrite récidive ou persistante „subclinique”. D'autre part, il est possible que pour les synoviales régénérées d'autres valeurs normales, c'est à dire des valeurs normales plus hautes soient de valeur. Il existait une corrélation significative, concernant d'une part la hauteur de la valeur ^{99m}Tc notée lors du dernier examen de contrôle des malades ayant subi une synovectomie radiothérisée et d'autre part la progression, vue à l'aide des rayons-X, des lésions articulaires dans l'articulation du genou en question. Cette corrélation pourrait également indiquer une présence fréquente d'une synovite — bienque de peu d'importance —, dans la synoviale régénérée.

En outre, une signification pronostique de l'examen ^{99m}Tc pourrait entrer en considération.

Pas rapport à la fuite variable de la radioactivité sortant de l'articulation du genou inflammée, après l'application intra-articulaire du ^{198}Au colloïdal — et il faut y ajouter le désavantage important de la possibilité de nuire aux chromosomes —, il est désirable de maintenir, pour être sûr, la limite d'âge provisoirement à 45 ans, quand la thérapie susnommée est en question. Au-dessus de cet âge, la synovectomie radiothérisée comparée à la synovectomie opérative a l'avantage que celle-là comporte pour le malade peu d'inconvénients, avec un séjour de peu de durée à l'hôpital. Un progrès de la restriction fonctionnelle qui s'observe néanmoins quelquefois après la synovectomie opérative, nous ne l'avons pas vu dans le groupe des malades qui ont subi une synovectomie radiothérisée. Les quatre malades souffrant d'une gonarthrite biarticulaire qui, cliniquement aussi bien que radiologiquement pouvaient être comparés en grandes lignes, et pour lesquels les deux méthodes de traitement étaient comparées individuellement, ils ne nous ont pas montré de différences manifestes par rapport aux paramètres cliniques et aux valeurs de la méthode ^{99m}Tc .

L'examen de la „perfusion” de l'articulation du genou par moyen de la ^{99m}Tc -pertechnétate paraît être une méthode de mesurer l'activité inflammatoire éventuellement présente d'une façon quantitative et objective, aussi bien que satisfaisamment reproductible, même si l'on se restreint à mesurer les valeurs quelques minutes après l'injection intra-veineuse de la radionucléide. Comme la valeur trouvée au-dessus de l'articulation du genou se détermine par la circulation du sang et par la diffusion de ^{99m}Tc des vaisseaux de la synoviale, la méthode peut-être présentée comme un paramètre direct et relevant de l'activité inflammatoire. Pourvu qu'on dispose de l'outillage nécessaire, l'examen à l'aide de la ^{99m}Tc de l'articulation du genou est assez simple à exécuter. Bienque l'exposition au rayonnement soit de peu d'importance, l'application de cette méthode est limitée par le fait qu'il est question d'une technique d'isotopes intracorporelle. Grâce à la grande sensibilité de la méthode, l'examen à l'aide de la ^{99m}Tc -pertechnétate peut-être utile à l'égard de la diagnostique des arthrites de l'articulation du genou difficiles à diagnostiquer cliniquement. En outre, la région principale de l'application sera probablement la recherche scientifique dans la clinique, par exemple au moment où l'on désire déterminer aussi exactement que possible l'effet des thérapies locales ou générales sur l'activité inflammatoire.

LITERATUURLIJST

- Adrian Report, Radiological hazards to patients, second report of the committee
The Ministry of Health, Department of Health for Scotland H M S O London
1960
- Ahlström S, P O Gedda en H Hedberg (1956) Disappearance of radioactive serum
albumin from joints on rheumatoid arthritis Act rheum scand 2, 129
- Alarçon-Segovia D (1967) Scintillation scanning of joints with Technetium^{99m}
Arthr and Rheum 10, 262
- Alarçon Segovia D, J L Assad-Morc 1, A Cervantes en E Tovar (1969) Painful
Baker's cysts J Amer med Ass 210, 553
- Alexander S J (1973) Diagnostic and prognostic implication of synovial fluid acid
phosphatase levels Abstract 492 XIII International Congress of Rheumatology,
Kyoto, Japan
- Ansell B M, A Crook, J R Mallard en G L Bywaters (1963) Evaluations of
intra articular colloidal gold Au¹⁹⁸ in the treatment of persistent knee effusions
Ann rheum Dis 22, 435
- Ansell B M en G P Arden (1974) Knee synovectomy in young patients J Amer
med Ass 228, 681
- April C N, S E Schuler en T E Weiss (1972) Peripheral joint imaging variations
in normal children J nucl Med 13, 367
- Asenzí E, A Santamaria, J M Serra Mercades, R Fargas en Y P Barcelo (1973)
Estudio enzimologica del liquido cinovial Abstract 289 XIII International Cong-
ress of Rheumatology Kyoto, Japan
- Asmussen E en O Bøje (1945) Body temperature and capacity for work Acta
physiol scand 10,1
- Berland P, A B Novikoff en D Hamerman (1962) Electron microscopy of the
human synovial membrane J cell Biol 14, 207
- Bartelink A, L H J Smeets, P H J Hoedemaeker, W Vergeer, M G Woldring,
J Abels (1967) Onderzoek van het maagslijmvlies met ^{99m}Technetium Ned T
Geneesk 111, 1105
- Bauer G C H (1968) The use of radionuclides in orthopaedics J Bone Jt Surg
50A, 1601
- Bauer G C H en E M Smith (1969) ⁸⁵Sr scintimetry in osteoarthritis of the
knee J nucl Med 10, 109
- Beasley T M, H E Palmer, W B Welp (1966) Distribution and excretion of
Technetium in humans Health Physics 12, 1425
- Beecher H K (1959) Measurements of subjective responses Quantitative effects of
drugs Oxford University Press 1959 New York

- Bernstein H A (1933) Synovectomy of the knee joint in chronic arthritis *Ann Surg* 98, 1096
- Berry H, E C Huskisson (1974) Isotopes indices as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis *Ann rheum Dis* 33, 523
- Bierther M F en G Schluter (1973) Elektronen-microscopische Untersuchungen zur Entstehung von Riesenzellen aus Histozyten bei villo-nodularer Synovitis *Z Rheumaforsch* 32, 272
- Boardman P L en F D Hart (1967) Clinical measurement of the anti inflammatory effects of salicylates in rheumatoid arthritis *Brit med J* 4, 264
- Boas N F (1964) Thermography in rheumatoid arthritis *Ann N Y Acad Sci* 121, 223
- Borner W (1966) Die Strahlenbelastung in der Nuclear-medicin *Der Radiologe* 6, 323
- Brånemark P J (1971) Blood circulation in joints in rheumatoid arthritis and its pathogenetic importance In *Rheumatoid Arthritis* (W Muller, H G Harwerth en K Fehr ed) Academic Press London and New York, p 221
- Bridgman J F, F Bruckner, V Eisen, A Tucker en N M Bleehen (1973) Irradiation of the synovium in the treatment of rheumatoid arthritis *Quart J Med* 166, 357
- Bull U, M Schattenkirchner, K W Fey, A Pilger, U Schabronath, P Pfeiffer (1973) Zur Anmeldung von ^{87}mSr bei der Diagnostik entzündlichen und degenerativer Gelenkserkrankungen *Z Rheumaforsch* 32, 451
- Bywaters E G L (1960) Rheumatoid arthritis Treatment and illustrative answers In *Controlled Clinical Trials* (E G L Bywaters ed) Blackwell, Oxford, p 75
- Chapchal G (1967) *Int Symposium Synovectomy and arthroplasty in rheumatoid arthritis* Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Cohen M B en A Lorber (1971) Avoiding false-positive joints scans by the use of labeled albumins *Arthr and Rheum* 14, 32
- Collins K E, S Deodhar, G Nuki, K Whaley, W W Buchanan en W C Dick (1971) Radioisotope study of small joint inflammation in rheumatoid arthritis *Ann rheum Dis* 30, 401
- Collins A J en E F J Ring (1972) Measurement of inflammation in man and animals by radiometry *Brit J Pharmacol* 44, 145
- Collins A J, E F J Ring, J A Cosh en P A Bacon (1974) Quantitation of thermography in arthritis using multi isothermal analysis The thermographic index *Ann rheum Dis* 33, 113
- Committee of the American Rheumatism Association (1958) Ropes M W, G A Bennett, S Cobb, R F Jacox, R A Jessar 1958 Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis *Bull rheum Dis* 9, 175
- Conn H L (1961) Equilibrium distribution of radioxenon in tissue xenon-hemoglobin association curve *J appl Physiol* 16, 1065
- Cooley, R N en L B Beentjes (1964) Weighted gonadal diagnostic roentgen-ray doses in a teaching hospital with comments on X-ray dosages to the general population of the United States *Amer J Roentgenol* 92, 404
- Co-operating Clinics Committee of American Rheumatism Association (1965) A seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis *Arthr and Rheum* 8, 302

- Co operating Clinics Committee of the American Rheumatism Association (1970) A controlled trial of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis *New Engl J Med* 283, 883
- Corley C C, H E Lessner en W E Larson (1966) Azathioprine therapy of "Autoimmune" diseases *Amer J Med* 41, 404
- Cosh J A en E F J Ring (1967) Techniques of heat detection used in the assessment of rheumatic diseases *J Radiol Électrol* 48, 84
- Cruickshank B (1952) Interpretation of multiple biopsies of synovial tissue in rheumatic diseases *Ann rheum Dis* 11, 137
- Davies D V (1946) Synovial membrane and synovial fluid of joints *Lancet* II, 815
- Davison S en L H Wisham (1958) The clearance of Na^{24} from the normal and osteoarthritic knee joint and the response of intra arterial priscolline *J clin Invest* 37, 389
- Decker B, W F McCuckin, B F McKenzie en C H Slocumb (1960) A study of some "acute phase reactants" in rheumatic diseases *Arthr and Rheum* 3, 49
- Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis 1958 revision (1959) *Ann rheum Dis* 18, 49
- Dick W C, P H Dick, G Nuki, K Whaley, J A Boyle, A Shenkin, W W Downie, W W Buchanan (1969) Effect of anti inflammatory drug therapy on clearance of ^{133}Xe from knee joints with rheumatoid arthritis *Brit med J* 3, 278
- Dick W C, St R A Onge, F C Gillespie, W W Downie, G Nuki, I Gordon, K Whaley, J A Boyle en W W Buchanan (1970) Derivation of knee joint synovial perfusion *Ann rheum Dis* 29, 131
- Dick W C, K Whaley, St R A Onge, W W Downie, J A Boyle, G Nuki, I C Gillespie en W Buchanan (1970) Clinical studies on inflammation in human knee joints Xenon (^{133}Xe) clearances correlated with clinical assessment in various arthritides and studies on the effect intra-articularly administered hydrocortisone in rheumatoid arthritis *Clin Sci* 38, 123
- Dick W C, R R Neufeld, A G Prentice, A Woodburn, K Whaley, G Nuki en W W Buchanan (1970) Measurement of joint inflammation *Ann rheum Dis* 29, 135
- Dick W C, M F Grayson, A Woodburn, G Nuki en W W Buchanan (1970) Indices of inflammatory activity *Ann rheum Dis* 29, 643
- Dick W C, K E Collins en W W Buchanan (1972) Clinical studies on inflammation in small diarthrodial joints Technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) percentage uptakes in various arthritides and studies on the effect of aspirin in rheumatoid arthritis *Clin Sci* 42, 383
- Eccles M V (1956) Hand volumetrics *Brit J phys Med* 19,5
- Ephraim K H (1972) Skelet Calciumstofwisseling In *Nucleaire Geneeskunde* (K H Ephraim ed), Stafleu, Leiden, p 255
- Ewens K, G Schmitt en H Kaufmann (1972) Gonadenexpositionen bei drei röntgendiagnostischen Standarduntersuchungen (Magen Dunndarm-Passagen, Thoraxübersichtaufnahmen, Urogramme) *Fortschr Röntgenstr* 116, 808
- Fassbender H G (1975) Pathologie rheumatischer Erkrankungen Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, p 79

- Fellinger van K. en N. Thumb (1969) intraarticuläre radiogoldtherapie. Z. für Rheumaforsch. 29. Heft 1/2 36.
- Fischel E. E. (1956) The erythrocyte sedimentation rate and the C-reactive protein tests. Bull. rheum. Dis. 7 suppl. 9.
- Gardner D. L. (1965) Rheumatoid arthritis: The articular lesions. In: Pathology of the connective tissue diseases (D. L. Gardner ed.). Edward Arnold, London, p. 67.
- Gibson T. G., P. J. Winter, R. Grahame (1972) Radiotherapy on the treatment of osteoarthritis of the knee. Ann. rheum. Dis. 31, 423.
- Glickman M. G., S. D. Sokoloff en R. J. Gilbert (1970) Appearance of normal peripheral joints by scintiphography. Invest. Radiol. 5, 50.
- Goldie I. F. (1974) Synovectomy in rheumatoid arthritis: A general review and an eight-year follow-up of synovectomy in 50 rheumatoid knee joints. Semin. Arthr. Rheum. 3, 219.
- Grahame R., W. W. Ramsey, J. T. Scott (1970). Synovectomy in chronic knee effusions with Baker's cyst formation. Ann. rheum. Dis. 29, 159.
- Green F. A. en M. T. Hays (1972) The pertechnetate joint scan. Clinical correlations. Ann. rheum. Dis. 31, 278.
- Grimley P. M. en L. Sokoloff (1966) Synovial giant cells in rheumatoid arthritis. Amer. J. Path. 49, 931.
- Gynning J., O. Odelberg-Johnson, B. Waldeskog en Bo. Wendeberg (1965) Intra-articular treatment with colloidal ^{198}Au of persistent synovial effusion in the knee. Acta radiol. ther. phys. Biol. 3, 409.
- Hamerman D. (1966) New thoughts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Amer. J. Med. 40, 1.
- Hardy J. D. (1934) The radiation of heat from the human body. J. clin. Invest. 13, 615.
- Harper P. V., R. Beck, D. Charleston en K. A. Lathrop (1964) Optimization of a scanning. Nucleonics 22, 50.
- Harper P. W., K. A. Lathrop, F. Jiminez, F. Flinck, A. Gottschalk (1965). Technetium $^{99\text{m}}$ as a scanning agent. Radiology 85, 101.
- Harper A. G., B. J. Friedman, K. E. Avis, J. Wennemark (1972) Perchlorate blocking of $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ uptake by simultaneous intravenous injection in dogs. J. nucl. Med. 13, 363.
- Harris R. en J. B. Millard (1956) Clearance of radioactive sodium from the knee joint. Clin. Sci. 15, 9.
- Hart F. D. en C. J. M. Clark (1951) Measurement of digital swelling in rheumatoid arthritis. Lancet I, 775.
- Hart F. D. en E. C. Huskisson (1972) Measurement of rheumatoid arthritis. Lancet I, 28.
- Hays M. T. en F. A. Green (1972) In vitro studies of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate binding by human serum and tissue. J. nucl. Med. 14, 149.
- Hays M. T. (1972) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate transport in man: absorption after subcutaneous and oral administration; secretion into saliva and gastric juice. J. nucl. Med. 14, 331.
- Hays M. T. en F. A. Green (1972) The pertechnetate joint scan. Timing. Ann. rheum. Dis. 31, 272.

- Henderson D. R. F., M. I. V. Jayson en C. R. Tribe (1975) Lack of correlation of synovial histology with joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 34, 7.
- Hernborg J. (1968) Elimination of Na^{131}I from knee joint with degenerative changes. *Arthr. and Rheum.* 11, 618.
- Heyman E. R. (1974) Variability of proximal interphalangeal joint size measurement in normal adults. *Arthr. and Rheum.* 17, 179.
- Hollander J. L. (1938) A clinical gauge for sensitivity to pain. *J. Lab. clin. Med.* 24, 537.
- Hollander J. L., E. M. Brown, R. A. Jessar, C. Y. Brown (1951) Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints. *J. Amer. Med. Ass.* 147, 1629.
- Hollander J. L. en D. G. Young (1965) The palpameter: An instrument for quantitation of joint tenderness. *Arthr. and Rheum.* 6, 277.
- Hollingsworth J. W. (1968) Anemia associated with the inflammatory joint diseases. In: *Local and Systemic Complications of rheumatoid arthritis.* (J. W. Hollingsworth ed.) W. B. Saunders Company London, p. 63.
- Holopainen T. en A. Rekonen (1966) Uptake of radioactive Strontium (^{85}Sr) in joints damaged by rheumatoid arthritis measured by external counting of radiation. *Acta rheum. scand.* 12, 102.
- Horvath S. M. en J. L. Hollander (1949) Intra-articular temperature as a measure of joint reaction. *J. clin. Invest.* 28, 469.
- Houba V. en A. C. Allison (1966) M. antiglobulins (rheumatoid-factor like globulins) and other gamma globulins in relation to tropical parasitic infections. *Lancet* I, 848.
- Huntley C. C., M. C. Costar, R. C. Williams, A. D. Lyerly en R. G. Watson (1966) Anti-gamma globulins factors in visceral larva migrans. *J. Amer. med. Ass.* 197, 127.
- Hurri L., K. Sievers en M. Oka (1963) Intra-articular osmic-acid in rheumatoid arthritis. *Acta rheum. scand.* 9, 20.
- Huskisson E. C., H. Berry, J. P. Browell en H. Wykeham. Balme (1973). Measurement of inflammation. *Ann. rheum. Dis.* 32, 99.
- Huskisson E. C. (1974) Measurement of pain. *Lancet* II, 1127.
- Hymans W., W. D. Paul en H. Herschel (1969) I. S. R. A. symposium Early synovectomy in rheumatoid arthritis. *Excerpta Medica*, Amsterdam.
- Joint motion (1966) Method of measuring and recording. Published by the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Churchill Livingstone, Ltd, Edinburgh and London.
- Jonge de H. (1963) *Inleiding tot de medische statistiek*, Leiden.
- Kazem I., P. Gelinsky en P. Schenck (1967) Organ visualisation with Technetium^{99m}m preparations. *Brit. J. Radiol.* 40, 292.
- Kety S. S. (1949) Measurement of regional circulation by the local clearance of radioactive sodium. *Amer. Heart J.* 38, 321.
- Klinge F. (1927b) *Über hyperergische (anaphylaktische) Entzündung.* *Klin. Wschr.* 48, 2265.
- Korst van der J. K. (1971) Methoden ter bepaling van de progressie en van de geneezing van chronische polyarthritiden. *Ned. T. Geneesk.* 115, 195.

- Kuipers R K W, C Franeke en W N Robert (1956) Effects of antirheumatic drugs on the resorption of J^{131} labeled albumine from the synovial fluid Act rheum scand 2, 82
- Kulka J P (1964) Microcirculatory impairment as a factor in inflammatory tissue damage Ann N Y Acad Sci 116, 1018
- Kulka J P (1966) Vascular derangements in rheumatoid arthritis In Modern Trends in Rheumatology (A G S Hill ed) Butterworths, Londen, p 49
- Lamig P G en I D Kim (1960) Clearance rates of sodium 24, potassium 42 en iodine-131 in normal dog hip joints Nature 186, 898
- Landis E M (1934) Capillary pressure and vascular permeability Physiol Rev 14, 404
- Lansbury J (1956) Quantitation of the activity of rheumatoid arthritis Amer J med Sci 232, 300
- Lansbury J en D J McCarty (1966) Methods for evaluating rheumatoid arthritis In Arthritis and allied conditions (J L Hollander ed) Lea & Febiger, Philadelphia p 269
- Lassen N A (1971) Studies of peripheral circulation In Radioisotopes in medical diagnoses, (E H Belcher en H Vetter ed) Butterworths, London, p 474
- Lee P, K M Jasani, W C Dick, W W Buchanan (1973) Evaluation of a functional index in rheumatoid arthritis Scand J rheum 2, 71
- Lee P, A Baxter, W C Dick en J Webb (1974) An assessment of grip strength measurement in rheumatoid arthritis Scand J rheum 3, 17
- Libman E (1934) Observation on individual sensitiveness to pain J Amer med Ass 102, 335
- Lindstrom J (1966) Studies in experimental synovectomy Acta rheum scand 12, 175
- Londen P S (1955) Synovectomy of the knee in rheumatoid arthritis J Bone Jt Surg, 37B, 392
- Mackenzie A H (1970) An appraisal of chloroquine Arthr and Rheum 13, 280
- Makin M, G C Robin, J A Stein (1963) Radio active gold in the treatment of persistent synovial effusions Israel Med J 22, 107
- Maroudas A, P Bullough, S A V Swanson en M A R Freeman (1968) The permeability of articular cartilage, J Bone Jt Surg 50B, 166
- McCarty D J, R A Gatter en P Phelps (1965) A dolorimeter for quantification of articular tenderness Arthr and Rheum 8, 551
- McCarty D J, R E Poleyn, P A Collins en A Gottschalk (1970) 99m Technetium scintiphography in arthritis I Technic and Interpretation Arthr and Rheum 13, 11
- McCarty D J, R E Poleyn en P A Collins (1970) 99m Technetium scintiphography in arthritis II Its nonspecificity and clinical and roentgenographic correlations in rheumatoid arthritis Arthr and Rheum 13, 21
- McCarty D J (1972) Treatment of rheumatoid joint inflammation with triamcinolone hexacetonide Arthr and Rheum 15, 157
- McCready V R (1967) Clinical radioisotope scanning Brit J Radiol 40, 401
- McEwan A R (1967) Report N R L/P D S 1967, National Radiation Laboratory, Christchurch, New Zealand

- Meier-Ruge W., en A. Fridrich (1969) Die Verteilung von Technetium ^{99m} und Jodium¹³¹ in der mageschleimhaut Histochemie 19, 147.
- Meyers K. A. E. c.s. (1975) Vroege synovitis van de knie bij reumatoide arthritis. Ned. T. Geneesk. 119, 1136.
- Mitchell N. S. en N. Shepard (1970) The ultramorphology of articular cartilage in early rheumatoid arthritis. J. Bone Jt. Surg. 52A: 7, 1405.
- Morgan E. S., W. M. Boger, B. C. Gilliland en S. Meyerowitz 1970 Synovectomy in rheumatoid arthritis. Arthr. and Rheum. 13, 761.
- Multicentric trial group (1973) Controlled trial of D(-) penicillamine in severe rheumatoid arthritis. Lancet I, 275.
- New York Criteria (1966) Population studies of the rheumatic diseases. Proceedings of the Third International Symposium. New York (P. H. Bennett en P. H. W. Wood ed.). Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- Nienhuis R. L. F. en E. Mandema (1964) A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis. The anti-perinuclear factor. Ann. rheum. Dis. 23, 302.
- Oka M. en M. Hypen (1974) Radiation synovectomy. Scand. J. rheum. 3, 33.
- Onge St. R. A., W. C. Dick, G. Bell en J. A. Boyle (1968) Radioactive Xenon (¹³³Xe) disappearance rates from the synovial cavity of the human knee joint in normal and arthritis subjects. Ann. rheum. Dis. 27, 163.
- Osborne M. P. en Copeland B. S. (1956) Intracavitary administration of radioactive colloidal gold (¹⁹⁸Au) for the treatment of malignant effusions. New Engl. J. Med. 255, 1122.
- Paradies L. H. (1969) Synovectomy of the knee in: Early Synovectomy in rheumatoid arthritis (Hymans W., W. D. Paul en H. Herschel ed.) Excerpta Medica, Amsterdam, p. 129.
- Pelner L. (1941) The determination of sensitivity to pain. J. Lab. clin. Med. 27, 248.
- Penfil R. L. en M. L. Brown (1968) Genetically significant dose to the United States Population from diagnostic Medical roentgenology, 1964. Radiology 90, 209.
- Perrin J. H., D. A. Nelson, I. B. Tyson (1972) Bindings of Tc^{99m} to various human serum albumins. J. pharm. Sci. 61, 1667.
- Phelps P., D. J. McCarty (1967) Suppressive effect of indomethacine on crystal induced inflammation in canine joints and on neutrophilic motility in vitro. J. Pharmacol. exp. Ther. 158, 546.
- Phelps P., A. D. Steele, D. J. McCarty (1972) Significances of Xenon-133 clearance rate from canine and human joints. Arthr. and Rheum. 15, 360.
- Porter B. B., G. Nuki, W. W. Buchanan en W. D. Dick (1970) Synovial perfusion of clinically normal knee joints in patients with rheumatoid arthritis. Ann. rheum. Dis. 29, 649.
- Pozderac R. V. en A. E. Good (1974) Arthrosintigraphy in acute rupture of the knee. J. nucl. Med. 15, 7.
- Radiation Protection I.C.R.P. Publication 17, 1969 Pergamon Press, Oxford.
- Ranawat C. S. en L. R. Straub, R. Freyberg, J. L. Granda en M. Rivelis (1971) A study of regenerated synovium after synovectomy of the knee in rheumatoid arthritis Arthr. and Rheum. 14, 117.

- Ranawat C S en K Desai (1975) Role of early synovectomy of the knee on rheumatoid arthritis *Arthr and Rheum* 18, 117
- Reis von G en E Swensson (1951) Intra articular injections of osmic acid in painful joint affections *Acta med scand suppl* 259, 27
- Rekonen A en T Holopainen (1968) Uptake of ^{85}Sr in joints damaged in rheumatoid arthritis *Calcif Tiss Res*, 2 suppl 35
- Rekonen A, J Kuikka, M Oka (1974) Measurement of joint inflammations *Scand J rheum* 3, 75
- Ritchie D M, J A Boyle, J N McInnes, P Greiveson, W W Buchanan (1968) Clinical studies with an articular index for assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis *Quart J Med* 37, 393
- Ropes M W en W Bauer (1953) Synovial changes in joint disease Harvard University Press Cambridge Mass, p 23
- Ropes M W, G E Perlmann, D Kaufman en W Bauer (1954) Electrophoretic distribution of protein in plasma on rheumatoid arthritis *J clin Invest* 33, 311
- Rose H M, C Ragan, E Pearch en M Olmstead Lipman (1948) Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis *Proc Soc exp Biol (N Y)* 68, 1
- Roucaayrol J C, F Delbarre, J Cayla, C Menkes, M Aignan J Ingrand (1968) Synoviortheses (synoviorthérapie par les radioisotopes) *Presse med* 76 20
- Rumke Chr L en C van Eeden (1961) *Statistiek voor Medici*, Stafleu, Leiden
- Schumacher H R en R C Kitridou (1972) Synovitis of recent onset *Arthr and Rheum* 15, 465
- Shetlar M R, R W Payne, J Pardon, F Felton en W K Ishmael (1956) Objective evaluation of patients with rheumatic disease *J Lab clin Med* 48, 194
- Sievers K (1965) The rheumatoid factor in definitive rheumatoid arthritis *Acta rheum scand suppl* 9, 1
- Singer J M en C M Plotz (1956) The latex fixation test *Amer J Med* 21, 888
- Smith E M (1965) International dose calculations for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ *J nucl Med* 6, 231
- Smyth C J, E E Velayos en C J Hlad (1963) A method for measuring swelling of hands and feet *Acta rheum scand* 9, 293
- Sokoloff L (1954) The sternoclavicular articulation in rheumatic diseases *Amer J Clin Path* 24, 406
- Sokoloff L (1972) The pathology of rheumatoid arthritis and allied disorders In *Arthritis and Allied Conditions* (J L Hollander en D J McCarty ed) p 187
- Steinbrocker O en A Blazer (1946) A therapeutic score card for rheumatoid arthritis *New Engl J Med* 235, 501
- Steinbrocker O (1949) A simple pressure gauge for measured palpation in physical diagnosis and therapy *Arch phys Med* 30, 289
- Steinbrocker O, C H Traeger, R C Batterman (1949) Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis *J Amer med Ass* 140, 659
- Stevenson A C, J Bedford, A G S Hill en H Hill (1971) Chromosome damage in patients who have had intra-articular injection of radioactive gold *Lancet* I, 837

- Sturrock R D, R Nichol森 en J A Wogtulenski (1974) Technetium counting in rheumatoid arthritis Evaluation in the small joints of the hand Arthr and Rheum 17, 417
- Swett P P (1923) Synovectomy in chronic infections arthritis J Bone Jt Surg 5, 110
- Tiselius P (1969) Studies on joint temperature, joint stiffness and muscle weakness in rheumatoid arthritis Dissertatie, Acta rheum, scand suppl 14
- Tongeren van J H M (1962) Malaria tertiana bij uit Nieuw-Guinea teruggekeerde mariniers Ned T Geneesk 106, 1017
- Vadasz J (1971) Straingauge plethysmography in the assessment of joint inflammation Ann rheum Dis 30, 194
- Vainio K en H Julkunen (1960) Intra-articular nitrogen mustard treatment of rheumatoid arthritis Acta rheum scand 6, 25
- Virkunnen M, F E Krusius en T Heiskanen (1967) Experiences of intra articular administration of radioactive gold Acta rheum scand 13, 81
- Vorenkamp E O (1971) De behandeling van reumatoide arthritis met goud Dissertatie Groningen
- Waalder E (1940) On the occurrence of a factor in human serum activating The specific agglutination of sheep blood corpuscles Acta path microbiol scand 42, 172
- Warren J E (1956) Diurnal plasma corticosteroid studies and their relation to morning stiffness in rheumatoid arthritis Ann rheum Dis 15, 392
- Weiss T E c s (1965) Iodinated Human Serum Albumine (I^{131}) Iocalization studies of rheumatoid arthritis joints by scintillation scanning, preliminary report Arthr, and Rheum 8, 976
- Weiss T E c s (1966) Scintillation scanning in rheumatoid arthritis Sth med J 59, 484
- Whaley K, A J Pack, J A Boyle W C Dick, W W Downie W W Buchanan en F C Gillespie (1968) The articular scan in patients with rheumatoid arthritis A possible method of quantitating joint inflammations using radio-Technetium Clin Sci 35, 547
- Whitney R J (1953) The measurement of volume changes in human limbs J Physiol 121, 1
- Wilhelm D L (1971) Inflammation and healing In Pathology volume I (W A D Anderson ed) The C V Mosby Company, St Louis, p 14
- Wilkens R F, J E Gleichert en E T Gade (1973) Proximal interphalangeal joints, measurement by arthrocircameter Ann rheum Dis 32, 585
- Winston M A, R Bluestone, A Cracchiolo III en W H Bland (1973) Radioisotope synovectomy with ^{32}P -chronic-phosphate-kinetic studies J nucl Med 14, 886
- Wright V (1959) Some observations in diurnal variation of grip Clin Sci 18, 17
- Yates D B en J I Scott (1975) Rheumatoid synovitis and joint disease Ann rheum Dis 34, 1

STELLINGEN

I

Het onderzoek door middel van ^{99m}Tc -pertechnetaat — intraveneus toegediend — verschaft een objektieve getalsmatige graadmeter voor de ontstekingsactiviteit in de kniegewrichten.

II

De meetwaarden van de ^{99m}Tc -pertechnetaat-opname in de kniegewrichten geven kort na de injectie ($2\frac{3}{4}$ minuut) evenveel informatie ten aanzien van de ontstekingsactiviteit als op het plateau (na 20 tot 30 minuten).

III

De ^{99m}Tc -pertechnetaat meetmethode is voor het aantonen van een ontsteking in het kniegewricht gevoeliger dan de klinische parameters warmte en zwelling.

IV

De bestralingssynovectomie met radionucliden — die β -stralen uitzenden — verdient voor de behandeling van aspecifieke chronische gonarthritiden bij patiënten ouder dan 45 jaar de voorkeur boven de operatieve synovectomie.

V

De significante correlatie tussen de hoogte van de ^{99m}Tc -waarde in het kniegewricht en de röntgenologische progressie — beide ongeveer op dezelfde tijd na de bestralingssynovectomie vastgesteld — zou kunnen pleiten voor een prognostische betekenis van het ^{99m}Tc -onderzoek.

VI

Het frekwenter voorkomen van een femurkopnecrose na niertransplantatie bij patiënten, die met hoge dosis corticosteroiden waren behandeld, doen een relatie tussen de totale dosis corticosteroiden en het voorkomen van een femurkopnecrose vermoeden.

Boerbooms, A. M. Th. en J. K. van der Korst, Neth. J. Med. 16, 267, 1973.

VII

De aanwezigheid van een derde harttoon — bij patiënten ouder dan 35 jaar — wijst op een veel ernstiger linker hartlijden wanneer deze vergezeld gaat van een zachte systolische soufflé, dan wanneer een luide mitralis insufficiëntie soufflé bestaat.

VIII

De retina afwijkingen, die tijdens hydroxychloroquine medicatie bij reumatische ziekten worden waargenomen, zijn zeer waarschijnlijk te wijten aan het reumatisch proces zelf en niet als gevolg van deze medicatie.

Pinckers, A., Ned. T. Geneesk. 114, 631, 1970.
Petrohelos, M. A., Ann. Ophthal. 6, 615, 1974.

IX

Bij het waarnemen van witte huidvlekjes, bij pasgeboren of jonge kinderen met een epilepsie moet de diagnose tubereuze sclerose overwogen worden en kan elektronen-microscopisch onderzoek van de huidbiopsie de diagnose bevestigen.

X

Het niet toelaten tot overheidsfuncties van burgers, lijdende aan een spondylitis ankylopoetica moet worden gezien als een discriminatie.

XI

Het punkteren van geel synoviaalvocht sluit de diagnose synovitis villonodularis pigmentosa niet uit.

Eigen waarneming

XII

Het is zowel medisch als economisch van belang, dat de aan de patiënt voorgeschreven medicijnen op een kaart worden geregistreerd, die in het bezit van de patiënt is en blijft om zo nodig aan de behandelend arts te kunnen worden getoond.

